

dc_934_14

MTA doktori értekezés

SZÍVELEKTROFIZIOLÓGIAI INTERVENCIÓK MAGAS PREVALENCIÁJÚ KARDIÁLIS KÓRKÉPEKBEN

Dr. Csanádi Zoltán



**DEBRECENI EGYETEM KLINIKAI KÖZPONT
KARDIOLÓGIAI ÉS SZÍVSEBÉSZETI KLINIKA**

2014.

Preambulum

A civilizáció fejlődésével a fertőző betegségek helyét krónikus nem fertőző (degeneratív) betegségek vették át a mortalitási és morbiditási statisztikák élén. Az összhalálozás mintegy harmadáért a kardiovaszkuláris betegségek felelősek, köztük olyan magas előfordulási gyakoriságú kórképek, mint az iszkémiás szívebetegség, a hipertonia, a stroke, a pitvarfibrilláció, a szívelégtelenség és az iparilag fejlett országokban az összhalálozás egy ötödét kitevő hirtelen szívhalál. Kezelésükben a farmakoterápia mellett egyre tágabb teret kapnak a nem gyógyszeres lehetőségek. A transzkatóéteres coronaria angioplasztika és a coronaria stentelés mellett az elmúlt 3 évtizedben jelentős eredmények születtek a klinikai szívelektrofiziológia területén. Az aritmia mechanizmusok pontosabb megismerése révén számos palliatív vagy akár gyógyító célzatú szívelektrofiziológiai intervenció került a klinikai gyakorlatba. Az 1980-ban az életveszélyes kamrai aritmiák kezelésére, a hirtelen szívhalál megelőzésére bevezetett implantálható cardioverter defibrillátor terápia jelentőségét a látványos technikai innováció mellett az új eljárással kezelhető betegek óriási száma adta. A 80-as 90-es évek fordulóján még elsősorban néhány ritkábban előforduló szupraventrikuláris ritmuszavar kezelésére alkalmazott katóéteres abláció az ezredforduló óta egyre sikeresebb a nagy beteg populációt érintő pitvarfibrilláció kezelésében is, ami pedig sokáig az utolsó nagy és nehezen leküzdhető akadálnak tűnt a transzkatóéteres technikák számára. A szívelégtelenség kezelésében a bizonyítékokon alapuló gyógyszeres terápia elvitathatatlan eredményei mellett az elmúlt 15 év talán leglátványosabb előrelépését egy szintén a szívelektrofiziológusok által kifejlesztett módszer, a reszinkronizációs terápia jelentette.

Klinikánkon, 2004 őszén kezdtük el a teljes spektrumú klinikai szívelektrofiziológiai tevékenységet, beleértve a transzkatóéteres eljárásokat, a reszinkronizációs és az ICD terápiát. Dolgozatomban az említett magas előfordulási gyakoriságú kórképek, a pitvarfibrilláció, a szívelégtelenség és a hirtelen szívhalál invazív szívelektrofiziológiai kezeléséhez kapcsolódó klinikai kutatásainkat foglalom össze.

Rövidítések jegyzéke

AAD	–	antiaritmiás gyógyszer
ACT	–	aktivált alvadási idő
ATP	–	antitahikardia pészelés
AUC	–	Area Under the Curve (görbe alatti terület)
BK	–	bal kamra
BK EF	–	bal kamrai ejekciós frakció
CB	–	cryoballon katéter
CI	–	confidencia intervallum
CRT	–	cardiac resynchronisation therapy
CRT-D	–	CRT ICD
CRT-P	–	CRT pacemaker
CT	–	computer tomográfia
DW MR	–	diffúziós mágneses rezonancia vizsgálat
EDD	–	end diasztolés átmérő
ESD	–	end szisztolés átmérő
GFR	–	glomeruláris filtrációs ráta
ICE	–	intracardialis echocardiographia
ICD	–	implantálható cardioverter defibrillátor
IEGM	–	intrakardiális elektrogram
IQR	–	interquartilis range
ISZB	–	iszkémiás szívbetegség
KF	–	kamrafibrilláció
KT	–	kamrai tahikardia
KVA	–	K vitamin antagonist
MES	–	mikroembólus szignál
mKT	–	monomorf kamrai tahikardia
msec	–	millisecundum
NYHA	–	New York Heart Association
PF	–	pitvarfibrilláció

PM	–	pacemaker
PV	–	pulmonális véna
PVAC	–	Pulmonális Véna Ablációs Katéter
PVI	–	pulmonális véna izoláció
RF	–	rádiófrekvenciás
ROC	–	Receiver Operating Characteristic Curve
SCI	–	silent cerebrális iszkémia
SCL	–	silent cerebrális lézió
SHFM	–	Seattle Heart Failure Model
SR	–	sinus ritmus
SzE	–	szívelégtelenség
TCD	–	Transcranialis Doppler
WHO	–	World Health Organization

I. Bevezetés

I.1. A katéterabláció lehetőségei pitvarfibrillációban

I.1.1 A pitvarfibrilláció jelentősége, kezelési stratégiái

A pitvarfibrilláció (PF) gyakoriságát a teljes népesség 1-2 %-ára becsülik, ami Európában körülbelül 5 millió, hazánkban 100-200 ezer beteget jelent. A betegség prevalenciája életkor függő: míg 40-50 éves korban mindössze <0,5 %, 80 éves korban már az 5-15%-ot is eléri. Részen az előregedő lakosság, részen a PF incidencia növekedése miatt a jelenlegi prevalencia akár kétszeres, háromszoros növekedését prognosztizálják az elkövetkező évtizedekben. A PF háromszorosára növeli a szívelégtelenség (SzE), ötszörösére az iszkémiás stroke kockázatát, ráadásul a hospitalizációs igény és munkaképesség elvesztése révén egyre nagyobb anyagi terhet ró az egészségügyi ellátórendszerekre.

A PF kezelésének három főszempontja a sinus ritmus (SR) megőrzése, a kamrafrekvencia-kontroll és a tromboembólia megelőzése. Az első két terápiás cél eléréséhez antiaritmiás gyógyszerek (AAD=Antiarrhythmic drug) és transzkatéteres lehetőségek (az AV csomó katéterablációja és pacemaker beültetés) állnak rendelkezésünkre. A tromboembólia profilaxist a hagyományos K vitamin antagonisták (KVA) mellett megjelent új antikoagulánsok (rivaroxaban, dabigatran, apixaban) tehetik egyre biztonságosabbá, a betegek számára egyre kényelmesebbé. A SR megtartását célzó farmakoterápia azonban nem megfelelő hatékonyságú: a betegek kevesebb, mint 50%-ában sikeres a SR 1 éves megtartása azokban a gyógyszeres vizsgálatokban, amelyekben az utánkövetés tünetvezérelt volt, bármilyen klinikailag “néma” PF detektálására irányuló aritmia monitorozási stratégia alkalmazása nélkül. A ritmuskontroll mai napig leghatékonyabb gyógyszeres lehetősége az amiodaron mellékhatásai miatt 1-2 évnél hosszabb távú alkalmazást a betegek többségében nem tesz lehetővé. Mindez indokolta, a non-farmakológiai módszereket kidolgozását a SR tartós fenntartására.

I.1.2. A ritmuskontroll transzkatéteres technikái

A PF kezelésére irányuló nem gyógyszeres technikák számára áttörést az 1990-es évek közepén Haissaguerre és munkatársainak felismerése hozott, amikor igazolták, hogy a tüdővénákba (pulmonary vein=PV) “bekúszó” pitvari izomcsíkoknak meghatározó szerepük van a PF beindításában, bizonyos esetekben fenntartásában. Ennek a körülírt, anatómiailag jól definiálható területnek a percutan transzkatéteres kezelése reálisan kivitelezhető feladatnak tűnt: a PV-k

elektromos izolálásával (pulmonary vein isolation=PVI) a ritmuszavart kiváltó „trigger mechanizmusok” elszigetelhetők a balpitvar többi részétől, így esély nyílik a SR tartós fenntartására. A kezdeti biztató eredmények hatására a módszer gyorsan terjedt, napjainkban évente több tízezer katéterablációt végeznek évente a Föld több száz centrumában. A különböző intézetekben végzett PF ablációk jelentősen eltérhetnek a beavatkozáshoz használt eszközöket és alkalmazott stratégiát illetően. Abban azonban széleskörű konszenzus van, hogy a minimálisan elérendő végpont a beavatkozások során valamennyi PV teljes elektromos izolálása. A PV elektromos izolálását a szájadékban regisztrált potenciálok teljes eltűnése igazolja (entrance blokk: a pitvar felől az ingerület nem képes elektromosan aktiválni a PV-ban lévő miokardiumot).

A PVI-nak kezdetben kizárólagos eszközei a rádiófrekvenciás (RF) energiát használó, fokális ablációs katéterek voltak, melyekkel a tüdővénaakat „pontról pontra” kerítették körbe 3-4 mm átmérőjű ablációs léziókkal. Ennek a körkörös ablációs technikának a könnyítése és pontosabbá tétele céljából vezették be a 3 dimenziós navigációs és térképező rendszereket, amelyek lehetővé teszik a bal pitvar és a beömlő tüdővéna anatómiai rekonstrukcióját, a katéter végelektrodáján ak valós idejű megjelenítést, és az ablációs pontok megjelölését. A pontszerű léziókból összefüggő és a pitvar fal teljes vastagságára kiterjedő transmurális ablációs vonalak kialakítása azonban még a nagy tapasztalattal rendelkező operatőrök számára is kihívást jelent. A beavatkozások időigényesek, eredményességük és a szövődmények előfordulása erősen operátor-függő, jelentős különbségeket mutat a centrumok között.

Az említett nehézségek kiküszöbölésére, a gyorsabban, rövidebb tanulási idővel elsajátítható és széles körben reprodukálható hatékonyságú PVI céljából fejlesztették ki az egyszerűsített, „single-shot” ablációs technikákat. A koncepció lényege, hogy az ablációs eszköz egyszeri pozicionálásával a véna szájadékban körkörös, a szájadék egészét, de legalább is nagyobb részét érintő szöveti sérülés (lézió) érhető el. Ennek köszönhetően a PV akár egyetlen vagy kisszámú energiaközléssel izolálható. Ezek a módszerek részben ballon-alapúak, és a RF áramtól eltérő energiát használnak. Ilyen a lézer ballon, és a fagyasztáson alapuló cryoballon (CB) katéter, utóbbi a jelenleg legelterjedtebb single-shot ablációs eszköz. A fagyasztás jelen tudásunk szerint sokkal inkább „szövetbarát” léziót eredményez, mint a RF „égetés”: kisebb a trombus képződés és a szöveti ruptura rizikója.

RF energiát, de annak módosított, „fázisos” (phased-RF) formáját alkalmazzák az ugyancsak single-shot Pulmonális Véna Ablációs Katéter (PVAC: Pulmonary Vein Ablation catheter) esetében. A körkörös elhelyezett elektródákon keresztül akár egyszeri alkalmazás során teljes, vagy közel teljes izoláció érhető el. A RF energia leadása ez esetben nem folyamatos, azt szünet fázisok szakítják meg, ami alatt az elektródákat a vér lehűti, így azok nem melegednek túl. A közelmúltban klinikai

használatba került, szintén körkörös, RF áramot használó, de irrigált, azaz hűtött fejű ablációs katéter, az nMARQ. Ennél a rendszernél a RF energia leadása folyamatos, ezért a túlmelegedés elkerülésére az elektródákat az ablációk alatt infúziós oldat keringetésével hűtik. A rendszer már említett előnye, hogy a katéter pozíciója valós időben (real-time) megjeleníthető a 3D elektroanatómiai térképező rendszer képernyőjén a balpitvari anatómiával együtt. Összehasonlító vizsgálatok eredményei szerint a single-shot ablációs módszerek a konvencionális, fokális RF ablációhoz hasonló hatékonyságúak, de a műtét rövidebb idő alatt és rövidebb röntgen sugáridővel végezhető el.

Bár a PVI lassan 15 éves múlta tekint vissza, továbbra is a legnagyobb probléma, hogy az elektromos izolálás a jelenleg ismert bármely technika használatával is sokszor csupán időleges, a vezetés a betegek nem kis hányadában visszatér. A tartós aritmiamentesség eléréséhez ismételt beavatkozásra lehet szükség a betegek 15-65%-ában, melynek során a korábban izolált vénák valamelyikében elektromos vezetés visszatérés, rekonnekció igazolható. A megismételt beavatkozás során ezeknek a területeknek a transzkatéteres reisolálása biztosíthatja a tartós aritmia kontrollt. Fokális ablációk után a visszatért elektromos vezetés megszüntetésére általános gyakorlat a megismételt fokális abláció. Egyszerűsített ablációs technikával végzett PVI-t követő aritmia rekurrencia esetén is sok helyen a fokális RF abláció a gyakorlat, azonban az ebben a helyzetben választandó optimális katétertechnikáról kevés adat áll rendelkezésre.

I.1.3. Manifeszt és klinikailag néma agyi iszkémia pitvafibrilláció transzkatéteres ablációja után

A PF transzkatéteres kezelésének egyik legrettegettebb szövődménye a klinikailag manifeszt stroke/TIA. Ablációs eljárás során a bal pitvari endothelium a PV szájadékok körül nagy területen sérül az energia-leadás következményeként olyan betegeken, akiknél a tromboembóliás kockázat szívritmuszavarukból eredően egyébként is magasabb az egészségesekhez képest. A transzszeptális katéterezés, a balpitvarba vezetett eszközök révén coagulum, szövettérmelék, levegő kerülhet a szisztémás keringésbe, ami szintén a cerebrális embolizáció forrása lehet. Egy 6936 betegen alapuló metaanalízis 2009-ban a stroke illetve TIA incidenciáját 0,3, 0,2%-nak írta le. Egy másik, 2010-ben megjelent átfogó felmérés szerint, a PF transzkatéteres kezelése során kialakuló szövődmények között a stroke incidenciája 0,28%, a TIA-é pedig 0,66%. Különböző centrumok közlése alapján a manifeszt, klinikai cerebrális esemény előfordulása 5% és a 0% között szór. Általában elmondható, hogy a PF abláció bevezetése óta eltelt másfél évtizedben a beavatkozások cerebrovasculáris kockázata elsősorban a periprocedurális antikoagulálási protocol változásának köszönhetően folyamatosan csökken. Egyre több centrumban végzik a beavatkozást megszakítás nélküli KVA

terápia mellett, a beavatkozás során erőteljes iv heparinizálással (legalább 300 sec feletti ACT célérték), ami a legutóbbi ajánlásokban is megfogalmazódott.

A manifeszt cerebrális embolizáció előfordulásának említett csökkenése mellett aggasztó jelenség a közelmúltban felismert klinikailag néma cerebrális iszkémia (Silent Cerebral Ischemia=SCI) gyakori előfordulása. Elsőként Schwartz számolt be arról, hogy PF ablációt követő 48 órán belül elvégzett diffúziós MR (DW-MRI: Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging) vizsgálattal a betegek egy részében új, az abláció előtt végzett vizsgálattal még nem látható, általában 10 mm-nél kisebb, többnyire a fehér állományban elhelyezkedő iszkémiás léziók mutathatók ki, amelyek semmilyen tünetet vagy kimutatható neurológiai eltérést nem okoznak. Későbbi vizsgálatok ezt a jelenséget a betegek 5-40%-ában írták le, és egyértelművé vált, hogy a gyakoriság összefügg az alkalmazott ablációs technikával. Bár a SCI jelentősége továbbra sem tisztázott, felmerül, hogy a néma agyi infarktusok a posztoperatív kognitív funkció romlásához is vezethetnek.

A korábban közölt vizsgálatok alapján a fázisos RF beavatkozásokat követően lényegesen nagyobb számban alakult ki DW-MR eltérés, mint a CB vagy irrigált RF ablációk után. Újabb eredmények azonban jelentős csökkenést mutatnak a néma agyi léziók (SCL: Silent Cerebral Lesion) incidenciájában a PVAC technika mellett elsősorban a még erőteljesebb antikoagulációnak és néhány procedúrális módosításnak köszönhetően. Utóbbiakat preklinikai vizsgálatokra alapozták, amelyek kimutatták, hogy RF energiaközlés alatt a PVAC legdistalisabb (1-es) és legproximálisabb (10-es) elektródája közötti átfedés és az ebből adódó magas energiasűrűség lehet a legfontosabb mechanizmus az agyi mikroembolizáció hátterében. Néhány fontos módosítást hajtottak végre az energiaközlést biztosító GENius RF generátor (Medtronic, Carlsbad, Ca, USA) szoftveres vezérlésében is az energialeadás és hőmérséklet optimális szabályozása érdekében.

A közelmúlt közleményei alapján ugyan a DW-MR-t a néma agyi léziók kimutatásának "gold-standard" vizsgálatként tartják számon, a módszer nem szolgáltat adatot az embolizáció keletkezési mechanizmusáról: milyen természetű embólusok, a beavatkozás melyik szakaszában keletkeznek, kialakulásuk az abláció alatti energiaközlés milyen biofizikai paramétereivel hozható összefüggésbe. Ezzel szemben az a. cerebri mediában megjelenő mikroembólus szignálok (MES: microembolic Signal) Transcraniális Dopplerrel (TCD) történő detektálása alkalmas a cerebrális mikroembolizáció valós idejű ("real-time") megítélésére a PF transzkatóéteres kezelése során. Kilicaslan és munkatársai voltak az elsők, akik TCD monitorozást használtak PF ablációk alatt, és ők mutatták ki, hogy irrigált RF használata során mindig keletkeznek mikroembólusok, ráadásul sokkal nagyobb számban, mint amit általában egy szív-műtét kapcsán detektálnak. Azt is igazolták, hogy a MES- szám összefügg a

beavatkozáshoz köthető stroke eseményekkel. Az említett munkacsoport a TCD mellett intracardiális ultrahang (ICE=intracardiac echocardiography) segítségével szemikvantitatív skála alapján értékelte a bal pitvarban keletkező buborékok mennyiségét, amely korrelált a TCD-vel regisztrált MES-számmal. Egy másik vizsgálatban a holland Sauren és munkacsoportja három ablációs eszközt hasonlított össze a TCD-rel intraprocedúráisan keletkező MES-számok alapján: a fokális RF, az irrigált RF, illetve a CB katétert. Eredményeik alapján a mikroembólus képződés mértéke függ az alkalmazott katéteres technikától; a három közül a CB bizonyult a legbiztonságosabbnak.

I.2. Implantálható cardioverter defibrillátor terápia

I.2.1. Technikai aspektusok

Az Implantálható Cardioverter Defibrillátor (ICD) terápia ötlete a 60-es évek végén fogalmazódott meg Michael Mirowski izraeli kardiológusban. Az elgondolás és a későbbi sikeres fejlesztés technikai alapját a bradiaritmiák pacemaker kezelésének ekkor már évtizedes gyakorlata, a szintén rendszeresen alkalmazott defibrilláció és kardioverzió teremtették meg, a klinikai igényt az életet veszélyeztető kamrai tahikardiák (KT-k) és a hirtelen szívhalál (HSZH) gyakori előfordulása alapozta meg. Az ICD-k a ritmuszavar detektáláshoz a kamrák intrinsic aktivitását elemzik a bipoláris elektródákon keresztül beérkező jelek először alapján. Ezek feldolgozása alapján az ICD „eldönti”, hogy normál szívritmus vagy ritmuszavar áll fenn, szükség van-e valamilyen beavatkozásra. Az aritmia detekció alapja a ciklushossz, eszerint a jelenlegi készülékekben normális, KT, gyors KT és kamrafiibrilláció (KF) tartomány programozható, külön-külön terápia hozzárendelésével. Az aritmia analízis során a ciklushossz mellett az újabb készülékek ugyancsak figyelembe veszik, hogy mennyire változékonny vagy stabil a ciklushossz, a frekvencia emelkedés hirtelen, vagy fokozatosan következett be, a kétüregű eszközök a pitvari elektródáról érkező jeleket is értékelik. Ezek a szempontok növelik az aritmia detekció specifitását és biztosabbá teszik az elkülönítést a szupraventrikuláris aritmiától, amely leggyakrabban PF, de akár sinus tahikardia is lehet, különösen fiatal, fizikailag aktív betegen. A téves diagnózison alapuló, indokolatlan ICD terápia ugyanis rontja a betegek életminőségét, csökkenti az implantált eszköz élettartamát.

Az ICD-k a kamrai ritmuszavarok megszüntetésére alapvetően kétféleképpen képesek: antitahikardia ingerlés (ATP) vagy elektromos sokk leadásával. Az ATP általában 6-10 ütésből álló kamrai ingerlési szekvenciát jelent, melynek ciklushosszát a defibrillátor automatikusan határozza meg a detektált KT ciklushosszána függvényében, annál mindig valamivel rövidebb ciklushosszat

(magasabb ingerlési frekvenciát) alkalmaz. Ez az overdrive ingerlés a KT reentry körét szakítja meg, az ATP-t követően a ritmuszavar megszűnik, lehetőség nyílik a normál szívütem feléledésére. Az ATP számos paramétere programozható, továbbá az is, hogy egy adott ciklushossz tartomány esetén hány ATP próbálkozás történjen, illetve azt sikertelenség esetén kövesse-e sokkterápia. A defibrillációs sokk leadásakor a bifázisos egyenáram a jobb kamrában elhelyezett defibrillációs elektróda végén található 6-8 cm-es sokk tekercs (aktív polus) és a generátor (indifferens) között áramlik, a hatékony defibrilláláshoz fontos, hogy a sokk hullám a kamrai septum minél nagyobb részét érje. A leadott energia állítható, KT tartományban kisebb 3-4 J, KF esetén nagyobb (20-34 J) érték preferált. A terápia programozása során fontos szempont, hogy az ATP fájdalomtalan, sokszor a beteg észre sem veszi, vagy csak rövid palpitációt érez, ezzel szemben a sokk leadás mindig fájdalmas. A KF-t kizárólag a sokk képes megszüntetni, a KT-k 80-90 %-át az ATP is megszüntetheti, tehát a KT tartományokban célszerű elsőként ezt beállítani. Előfordul, hogy overdrive ingerlés a KT-t felgyorsítja, KF-ba degenerálja, ilyenkor a sokk leadása elkerülhetetlen.

Az ICD-k működésük és a detektált ritmuszavarok számos adatát képesek a memóriájukban rögzíteni, így azok később telemetriásan lekérdezhetők. Az egyes epizódok kapcsán rögzítik a ritmuszavarok legfontosabb paramétereit, beleértve az intracardiális (bipoláris és/vagy unipoláris) elektrogramokat, az alkalmazott terápiák típusát, számát és azok eredményességét. Ezek az adatok fontosak a terápiás beállítások hatékonyságának értékeléséhez, a programozási beállítások szükség esetén ezek figyelembe vételével módosíthatók.

1.2.2. ICD kezelés tartós monomorf kamrai tahikardia után

Korábbi kutatásokból ismert, hogy amennyiben az ICD tartós, monomorf kamrai tachycardiát követően kerül beültetésre, az utánkövetés során gyakrabban jelentkeznek ICD terápiát igénylő malignus kamrai ritmuszavarok, mint primer prevenció indikáció, illetve mint kamrafibrillációt vagy polimorf kamrai tachycardiát követő implantáció esetén. Mivel az ICD-k jelenlegi programozási gyakorlatát meghatározó klinikai vizsgálatokban az index aritmia (az ICD implantációját indokló tartós kamrai ritmuszavar) a betegek csupán kisebb hányadában volt monomorf KT, kevés evidencia áll rendelkezésünkre az ICD-k antitahikardia paramétereinek optimális programozását illetően ebben a betegcsoportban. Általánosan elterjedt gyakorlat, hogy a spontán jelentkező legalacsonyabb frekvenciájú KT ciklushosszát alapul véve, egy 30-60 msec-os biztonsági zóna beállításával határozzák meg a detekciós küszöböt. Ennek a gyakorlatnak a létjogosultságát azonban eddig nem vizsgálták, sőt arra sincs adat, hogy a spontán jelentkező KT

ciklushossz hogyan viszonyul az utánkövetés során jelentkező aritmia epizódokéhoz, illetve a monomorf KT epizódok milyen változékonyságot mutatnak hosszú távú utánkövetés során.

I.3. Szívelégtelenség és reszinkronizációs terápia

I.3.1. Technikai aspektusok

A SzE incidenciája és prevalenciája is folyamatosan növekszik, a gazdaságilag fejlett országokban a lakosság 1-2 %-a szenved ebben a betegségben, de 70 éves kor fölött a gyakoriság meghaladja a 10 %-ot. Az etiológia változatos, a csökkent balkamra ejekciós frakcióval (LV EF= Left Ventricular Ejection Fraction) járó esetek 2/3-ának háttérében iszkémiás szívbetegség áll. A bizonyítékokon alapuló gyógyszeres és eszközös terápia ellenére a prognózis továbbra is kedvezőtlen, az 5 éves túlélés átlagosan 50% körüli. A bizonyítékokon alapuló gyógyszeres kezelés mellett a 90-es évek második felétől kezdődően a szívelégtelenség kezelési lehetőségei új, hatékony eszközzel, a CRT-val bővültek. Ez a szívelektrofiziológusok által kifejlesztett és végzett módszer a kamrai elektromos aktiváció befolyásolása révén igyekszik javítani, összehangoltabbá tenni a kontraktilitási zavarral küzdő szív mechanikai működését. Alkalmazása olyan SZE betegen jön szóba, akiknél a csökkent (35 % alatti) BK EF mellett a 12 elvezetéses ekg-n bal Tawara szárblokk látható. Az implantáció kritériuma kezdetben a 120 ms-ot meghaladó QRS időtartam volt, újabb adatok szerint 150 ms-ot meghaladó QRS esetén nagyobb klinikai javulás várható. A kezdetben New York Heart Association (NYHA) III-IV funkcionális osztály mellett újabban II-es stádiumú betegek is bekerültek az indikációs körbe. A CRT speciális indikációját jelentheti a konvencionális, bradikardia miatti pacemaker terápia is, amennyiben a jobb kamrai ingerlés mellett balkamra diszfunkció alakul ki. Fontos tehát törekedni a jobb kamrai ingerlés minimalizálására.

Bár napjainkra a CRT kifejezés használata terjedt el, az elsőként javasolt biventrikuláris pacemaker elnevezés írja le pontosan a terápia lényegét, a két helyen végzett kamrai stimulálást: a standard, jobb kamracsúcsi pozíció mellett a bal kamra laterális, poszterolaterális felszínére kerül a második kamrai elektróda, ezáltal lehetővé válik a kamra szimultán, vagy közel egyidejű ingerlése. A széles bal szárblokkos betegek többségében ugyanis a bal kamra kontrakció aszinkron, amit a laterális, poszterolaterális régióknak a septumhoz képest késleltetett aktivációja okoz. A mesterséges ingerléssel korrigált, „reszinkronizált” kamra működés javítja az ejekció hatékonyságát azáltal, hogy a vér nem az egymást követően kontrahálódó BK részek között áramlik, hanem az összehangoltabb kontrakciónak köszönhetően a kifolyó traktus és az aorta felé. Az elektróda rendszernek ugyancsak része a jobb pitvari érzékelő-ingerlő elektróda, ami SR esetén biztosítja a pitvar-kamrai szinkron

működést. A generátor lehet biventrikuláris pacemaker, vagy biventrikuláris ICD, utóbbi a hemodinamika javítása mellett az emelkedett kamrai aritmia rizikó szempontjából kínál többlet védelmet. A 3 elektródás rendszer beültetése és programozása, a programozási problémák elhárítása nagyobb gyakorlatot igényel.

A reszinkronizációs kezelés hosszú távú klinikai hatékonyságát számos nagy klinikai vizsgálat igazolta. Ezekbe a vizsgálatokba a beválogatási kritériumok döntően a csökkent (35% alatti) bal kamrai ejekciós frakció, a NYHA III-IV-es klinikai stádium és a 120 msec-ot meghaladó QRS szélesség voltak. A kezdeti vizsgálatok (MIRACLE, MIRACLE-ICD, MUSTIC) a kezelés életminőségre, funkcionális végpontokra gyakorolt hatását vizsgálták, később a CARE-HF és a COMPANION a hospitalizáció és a mortalitás kombinált végpontjának javulását is igazolták. A CARE-HF vizsgálatban a betegeket optimális gyógyszeres kezelés + CRT-P és optimális gyógyszeres kezelés ágakba randomizálták, és az elsődleges végpontban (összmortalitás és major cardiovasculáris esemény miatti hospitalizáció kombinált végpontja) statisztikai javulást mértek a CRT-P ágban. A vizsgálat folytatásában a CRT-P kedvező hatása hosszú távon is megfigyelhető volt, illetve igazolódott, hogy a reszinkronizációs kezelés önmagában, ICD nélkül is képes mind a hirtelen szívhalál, mind az összmortalitás csökkentésére.

1.3.2. Az életkilátás felmérése szívelégtelenségben

A szívelégtelenség továbbra is magas mortalitású krónikus betegség. A kórlefolyás esetenként jelentősen különbözik, az éves mortalitás 5-75% között váltakozik. Ezek az eltérések jelentősen megnehezítik a különböző gyógyszeres vagy eszközös terápiák vagy például a szívtranszplantációs programba vétel optimális, egyénre szabott időzítését. Az elmúlt években számos kockázatbecslő skálát fejlesztettek ki a szívelégtelen betegek várható élettartamának előrejelzésére, melyek azonban nem terjedtek el széles körben vagy azért, mert invazív vizsgálatokat igényeltek, vagy az egyes alcsoportokban tapasztalt pontatlanság miatt. A fenti vizsgálatok hátrányait sikerült kiküszöbölnie a Seattle Heart Failure Modellnek (SHFM), amelyet a szívelégtelen betegek várható túlélésének becslésére fejlesztettek ki. A modellt a PRAISE 1 szívelégtelen betegeket beválogató prospektív vizsgálat betegeinek adataiból és mortalitási mutatóiból származtatták, majd 3 szinten prospektív klinikai vizsgálat (ELITE2, VaL-HeFT, RENAISSANCE) és 2 szívelégtelenség regiszter (UW, IN-CHF) adatai alapján elsődlegesen validálták. Ezeknek, a bal kamrai ejekciós frakciót, szívelégtelenség tüneteket, életkort, vagy a földrajzi elhelyezkedést tekintve heterogén betegcsoportoknak a bevonása biztosította, hogy a modell valóban széles körben alkalmazható

legyen. Mivel a széles körben vagy éppen ellenkezőleg ritkán használt gyógyszerek és eszközös terápiák hatását nem lehetett kalkulálni, ezért ezekben az esetekben az adott terápia hatásának becsléséhez a nagy prospektív nemzetközi vizsgálatokban megfigyelt rizikócsökkenés mértékét vették alapul. Az SHFM használhatóságát elősegíti, hogy számolásához egyszerű klinikai, (életkor, nem, NYHA osztály, bal kamrai ejekciós frakció, testsúly, szisztolés vérnyomás érték, a cardiomyopathia etiológiája, QRS szélesség), farmakológiai, eszközös és laboratóriumi paraméterekre van szükség. A modell a fenti adatok alapján egyénre szabottan becsüli az 1-, 2-, és 5-éves túlélést és a várható élettartamot. Ezentúl egyes gyógyszerek, vagy eszközös terápiák egyénre szabott túlélést javító hatása is becsülhető. A modell fejlesztői mindehhez egy felhasználóbarát interaktív online felületet alakítottak ki.

Az SHFM-t számos szívelégtelen szubpopuláción (előrehaladott szívelégtelenségben szenvedők, idősek, ICD-s betegek) validálták, melyekben a modell a túlélésre prediktívnek bizonyult, azonban CRT-án átesett betegeken ilyen vizsgálatra még nem került sor.

II. A témaválasztás indoklása, célkitűzések

A bevezetőben leírt egyszerűsített PVI technikákat 2008 (CB) illetve 2009 (PVAC) óta alkalmazzuk rendszeresen Intézetünkben. A beavatkozásokhoz kapcsolódó klinikai kutatásainkkal részben a PF ablációs módszereknek a hatékonyságát és biztonságosságát igyekeztünk felmérni, külön-külön, egymáshoz képest, valamint egymást kiegészítő alkalmazásuk esetén. Fontosnak tartottuk a beavatkozási paraméterek (beavatkozási és sugár idők) mellett annak értékelését is, hogy az operátor tapasztalata, gyakorlottsága hogyan hat ezekre a mutatókra. Több vizsgálatot szenteltünk a PF abláció kapcsán a néma cerebrális embolizáció jelenségének, hiszen az elsősorban tünetkontrollként végzett PF ablációk során a betegek biztonsága megkérdőjelezhetetlen prioritás. Intézetünkben 2010-től rutinszerűen használunk TCD-t a PF ablációk során képződő agyi mikroembolusok vizsgálatára. Ez teremtette meg annak a lehetőségét, hogy összehasonlítsunk különböző PF ablációs módszereket, továbbá technológiai fejlesztések és metodikai változtatások cerebrális mikroembolizációra kifejtett hatását értékeljük.

Intézetünkben 10 éve végzünk jelentős számban elektrofiziológiai eszköz implantációkat, beleértve az ICD-t és a CRT-t. Az implantáció és a betegek szisztematikus utánkövetése során rögzített és prospektív regiszterben gyűjtött adatok alkalmasak egy olyan beteg kohorsz vizsgálatára, amely a nagy ICD vizsgálatokban általában alulreprezentált, vagy legalábbis specifikusan nem tanulmányozott: azok a betegek, akiknél az ICD beültetésre tartós monomorf KT

miatt került sor. Ezeken a betegeinken közel 1000 aritmia epizódot sikerült összegyűjtenünk és ezek elemzésével kerestünk a klinika gyakorlat számára hasznosítható összefüggéseket. A CRT eszköz implantáción átesett betegeink klinikai adat halmaza elegendő statisztikai erőt kínált a SHFM kockázat becselő pontrendszer validálására, amiről korábbi adat, a CRT széles körű használata ellenére nem állt rendelkezésre.

Vizsgálataink konkrét célkitűzései az alábbiak voltak:

1. A CB katéterrel végzett tüdővéna izolálás technikai és rövid távú eredményeinek első magyarországi értékelése, összehasonlítás a nemzetközi irodalomban fellelhető adatokkal.
2. A fázisos RF energiával végzett tüdővéna izolálás technikai és rövid távú eredményeinek első magyarországi értékelése más centrumok eredményének tükrében.
3. A tanulási görbe hatásának felmérése a beavatkozási paraméterekre és a hosszú távú eredményekre multipoláris, fázisos RF ablációk során.
4. A CB és a fázisos RF ablációval végzett tüdővéna izolálás beavatkozási paramétereinek, rövid és hosszú távú eredményének összehasonlítása.
5. A hosszú távú hatékonyság vizsgálata CB, majd fázisos RF ablációval végzett tüdővéna izolálás után.
6. CB és multipoláris fázisos RF ablációk során keletkező mikroembolizáció vizsgálata transcraniális Dopplerrel és intracardiális echocardiográfiával; a MES-számok összehasonlítása, a PVI alatt keletkező cerebrális mikroembolizáció dinamikájának, a MES-ok jellegének vizsgálata, a TCD-rel regisztrált MES-számok és az ICE-val detektált buborékképződés értékelése.
7. Procedurális változások és a fázisos RF generátor szoftver módosítás cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatásainak felmérése; összehasonlítás CB és multipoláris irrigált RF ablációval.
8. Multipoláris fázisos RF ablációk biofizikai paraméterei és az energiaközlések alatt detektált mikroembolizáció közötti kapcsolat értékelése.
9. Az abláció alatti ritmus és az energiaközlési hely cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatásának megítélése fázisos RF ablációk alatt.

10. Az aritmia profil vizsgálata azokban az ICD implantált betegeinkben, akiknél az eszközös terápia indikációja tartós, monomorf KT volt, különös tekintettel a későbbi KT epizódok ciklushosszának és morfológiai változékonyságának megítélésére.
11. A fenti betegcsoportban az antitahikardia ingerlés hosszabb távú hatékonyságának vizsgálata és összefüggése a ritmuszavar változékonyságával.
12. Az Seattle Heart Failure Model prediktív értékének vizsgálata reszinkronizációs kezeléssel átesett betegeink körében. Az SHFM prediktív értékének összehasonlítása a CRT-s betegek egyes alcsoportjaiban: biventrikuláris pacemaker és biventrikuláris ICD-vel élő betegek körében; illetve klasszikus és nem klasszikus indikáció alapján történt implantáció esetén.
13. Az SHFM prediktív értékének potenciális javítása egyes, a mortalitást ismerten befolyásoló paraméterek bevonásával (vesefunkció, diabetes mellitus, bal kamrai végszisztolés átmérő, bal kamrai végdiasztolés átmérő, bal kamrai elektróda pozíciója).

III. Módszerek

III.1 A Pitvarfibrilláció katéterablációs kezelésével kapcsolatos vizsgálatok

III.1.1. Betegek

A vizsgálatokba korábban legalább egy AAD-re refrakter paroxizmális vagy perzisztens pitvarfibrilláló betegeket válogattunk be. Kizárási kritérium volt a hosszú ideje perzisztáló PF, hyper- és hypothyreosis, valvuláris PF, a NYHA II., vagy III. funkcionális stádiumú szívelégtelenség, a 40%-nál alacsonyabb bal kamrai ejekciós frakció (BKEF%), az 50 mm-t meghaladó bal pitvari haránt átmérő, bal pitvari trombus, dokumentált arteria carotis stenosis, korábbi stroke, TIA, szívműtét, instabil angina, vagy három hónapon belül lezajlott myocardialis infarctus, súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegség, ismert vérzéses betegség, az orális antikoaguláns terápia ellenjavallata, terhesség.

A fent részletezett, általános érvényű beválasztási kritériumokon túl, a betegbeválasztásnak egyes részvizsgálatokban további speciális, az adott vizsgálatra jellemző követelményei is voltak:

- A fázisos RF ablációk tanulási görbéjének vizsgálatakor az első 132 olyan beteg adatait értékeltük, akiken első beavatkozásként végeztünk PF ablációt.
- A CB és a fázisos RF ablációk hatékonyságának összehasonlításakor a beavatkozás előtt minden esetben szív CT vizsgálatot végeztünk. Azokat a betegeket, akiket a CT vizsgálat

alapján mind a CB, mind a fázisos RF ablációra alkalmasnak tartottunk véletlenszerűen soroltuk egyik, vagy másik ablációs csoportba. Ezzel szemben azokat, akiknél a CT eredmény alapján a CB abláció technikailag problémásnak ígérkezett, randomizálás nélkül a fázisos RF ablációra irányítottuk. A CT felvételeken a CB abláció várható technikai nehézségét előrejelző kritériumnak az alábbiakat tartottuk: közös PV szájadék, 28 mm-nél nagyobb átmérőjű, vagy ovális PV szájadék, szám feletti (4-nél több) PV.

- A CB után fázisos RF ablációval megismételt PVI hatékonyságát olyan betegeken értékeltük, akiknél a korábbi CB abláció után legalább 3 hónap elteltével a klinikai aritmia visszatért, és emiatt fázisos RF ablációval ismételt beavatkozást végeztünk.

III.1.2. Beteg előkészítés abláció előtt

A betegek 1-2 nappal a beavatkozás előtt kerültek felvételre. Azoknál, akik korábban K-vitamin aterapiás INR érték mellett végeztük el (INR:2-3). Azoknál, akik korábban nem szedtek K vitamin antagonistát (KVA), szedtek, a kezelést folytattuk és a beavatkozást terápiás INR mellett végeztük el. Orális antikoagulánst (OAC) nem szedőkön LMWH kezelést kezdtünk a testtömegnek megfelelő dózisban, napi kétszeri adagolással. Az utolsó LMWH dózist 12 órával a beavatkozás előtt kapták meg a betegek. Minden esetben transoesophagealis ultrahang vizsgálatot végeztünk a beavatkozást megelőző 24 órában az intracardialis trombus kizárására. A tromboembolia profilaxis fent leírt stratégiáját a PVI beavatkozások első éveiben követtük, a későbbiekben azonban a „bridging” módszert teljes egészében felváltotta a megszakítás nélküli KVA kezelés terápiás (2-3) közötti INR érték elérésére, amit a beavatkozás reggelén végzett laboratóriumi vizsgálat megerősített.

III.1.3. Szívkatóterezés, transeptális punkció

A katéteres beavatkozásra 12 órás éhezés után került sor helyi érzéstelenítésben (lidocain 1%), melyet i.v. fájdalomcsillapító és szedato-hipnotikum (nubain/midazolam) szükség szerinti adagolásával egészítettünk ki. A femorális vénán keresztül multipoláris elektródkatétereket helyeztünk a sinus coronariusba és a jobb kamrába. ICE vezérlés mellett végeztük el a transeptális szúrást, majd egy 12F átmérőjű, hajlítható hosszú sheathet vezettünk a bal pitvarba. A transeptális sheathen keresztül vezettük a bal pitvarba a PVAC vagy a CB katétert. Ezután intravénás heparin bólust adtunk 150 IU/kg dózisban, majd folyamatos heparin infúziót indítottunk a cél ACT érték elérésére, amely kezdetben 250-350 sec közötti volt a különböző vizsgálatokban.

III.1.4. Cryoballon abláció

A CB ablációs rendszer a ballonkatéterből és egy konzolból áll. A kettős lumenű, változtatható görbületű ballonkatéterbe a konzolból folyékony dinitrogen-oxid áramlik és -70 Celsius-fokra hűti le. A ballon két méretben (23 és 28 mm-es átmerő) kapható, mi kizárólag a 28 mm-es ballont használtuk. A ballon lumenén keresztül vezetett vezetődróttal kanülálható a PV, amit a ballon felfújása, majd elhelyezése követ a vénaszájadékban. Az oklúzió ugyanezen a lumenen keresztül végzett véna-angiográfiával ítélt meg, a minél tökéletesebb oklúzióra törekedtünk. Minden vénában legalább 2, egyenként 5-5 perces fagyasztást végeztünk. Kezdetben, az összes véna ablációját követően a ballonkatétert Lasso katéterre cseréltük, amit a véna szájadékba vezettünk a PV potenciálok ellenőrzésére. Amennyiben a PV potenciálok eltűntek, vagy a bal pitvari ritmustól disszociáltan jelentek meg, a vénát elektromosan izoláltnak tekintettük. A későbbiekben már rendelkezésünkre állt olyan speciális vezetődrót (Achieve, Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA), amelynek körkörös elhelyezett elektrodáiról a PV potenciálok folyamatosan regisztrálhatóak, így azok változását a CB abláció alatt folyamatosan tudtuk monitorozni. Amennyiben 1 vagy több véna izolációja nem volt teljes, a ballonkatétert ismét felvezetve további fagyasztásokat végeztünk, majd a PV potenciál jelenlétét ismét ellenőriztük. A jobb oldali PV-ák ablációja alatt a vena cava superiorban pozicionált quadripolaris katéteren keresztül nagy energiával, intermittálóan ingereltük a n. phrenicust, hogy annak esetleges fagyasztásos károsodását a rekeszmozgás csökkenéséből azonnal észrevegyük, ilyenkor a fagyasztást azonnal leállítottuk.

III.1.5. Fázisos RF abláció

Ablációk során a PVAC (Medtronic Inc. Minneapolis, MN, USA) katétert a Flex Cath sheathen keresztül 0.032-inch méretű vezetődrót segítségével pozicionáltuk a PV-k szájadékánál. A sheathen keresztül beadott kontrasztanyaggal végzett PV angographia alapján ellenőriztük a megfelelő katéter pozíciót. A PVAC-t a GENius™ (Medtronic Inc. Minneapolis, MN, USA) rádiófrekvenciás generátorhoz csatlakoztattuk, amely különböző bipoláris: unipoláris arányban képes a RF-ás áram leadására. Az unipoláris üzemmódban az egyes elektródák és a beteg hátán elhelyezett indifferens között áramlik a RF áram, bipolárisan két szomszédos elektróda között. Előbbi a szöveti lézió mélységét, utóbbi az ablációs vonal folyamatosságát segíti elő. A PVAC öt elektródapárja közül kiválasztható, hogy melyek legyenek aktívak az energiaközlés alatt. PVAC abláció során a célhőmérséklet 60°C , ez minden póluson külön mérhető. Az energiaközléseket kezdetben, az általános gyakorlatnak megfelelően 4:1 bipoláris: unipoláris arányban alkalmaztuk, majd ha a lokális

elektrogramok amplitúdója többszöri abláció után sem csökkent kellő mértékben, akkor a bipoláris: unipoláris arányt 2:1 illetve 1:1-re változtattuk. Minden egyes PV szájadékban többnyire 3-4, egyenként 60 sec-os energiaközlést végeztünk. Az abláció végpontja az igazolt entrance blokk volt.

III.1.5.1. Procedurális és technikai változtatások fázisos RF ablációk során

A fázisos RF ablációk után megfigyelt néma cerebrális iszkémiás léziók gyakoriságának csökkentésére preklinikai vizsgálatok eredménye alapján az elmúlt években több procedurális és technikai változtatást javasoltak, amelyeket Intézetünk gyakorlatába is beépítettünk. Ezek közül a legjelentősebb annak felismerése volt, hogy a katéter első és utolsó (1. és 10.) elektródája között bipoláris energiaközlés alkalmával jelentősen megnövekedett áramsűrűség alakulhat ki, amennyiben azok egymáshoz közel kerülnek. Ez olyankor fordulhat elő, amikor a körkörös katéter a PV szájadékban összenyomott helyzetbe kerül és az eredeti körfogat csökkenésével a rajta lévő elektródák (többnyire az 1. és a 10.) közelebb kerülnek, mint az eredetileg kialakított 3 mm-es interelektród távolság. Ennek elkerülésére egyik lehetőség az elektróda pozíciók gondos megítélése és követése az energia leadások előtt és alatt röntgen átvilágítással, vagy az 1. és a 10. elektródák egyidejű aktivációjának a kiiktatása. Centrumunkban az előbbi megoldást vezettük be, és szimultán ablációra csak akkor került sor, ha az 1-10 pólusok távolsága a fix interelektróda köz legalább kétszerese volt.

Szintén biztonsági megfontolásokból hajtottak végre változtatásokat a Genius fázisos RF generátor software vezérlésében. A kezdetben használt 13.3-hoz képest a 14.4-es verzió már olyan energiatitrálást szabályozó algoritmust használ, amely a leadott teljesítményt csak lassabb ütemben, és egy maximum értékig engedi növelni, továbbá a vezérlés nem az átlagos, hanem a maximum hőmérséklet alapján történik. Intermittáló szöveti kontaktus esetén ugyanis a gyenge kapcsolat idején a hőmérséklet az elektróda-szövet felszínén alacsony, amit a rendszer a korábbi szabályozás mellett a teljesítmény növelésével kompenzált a 60 °C-os célhőmérséklet elérése érdekében. Amint azonban a szöveti kontaktus helyreállt, a nagyobb teljesítmény a katéter túlmelegedését idézhette elő következményes szöveti sérüléssel, helyi trombus képződéssel. A 14.4 és az azt követő szoftverek ezt a lehetőséget igyekeznek kizárni. A 15.1-es GENius változat a hőmérséklet fent részletezett szabályozásán túlmenően az 1. és 10. elektródák interakcióját is kizárja oly módon, hogy a RF energiaközlést csak az első 9 póluson támogatja.

A fent részletezett procedurális változások cerebrális mikroemboliációt befolyásoló hatásának retrospektív vizsgálatok a fázisos RF csoportokat az alábbi szempontok szerint képeztük:

PVAC I csoport: 1-10 elektróda interakció megengedett, Genius 14.4 előtti szoftver verzió

PVAC II. csoport: 1-10 elektróda interakció kiküszöbölése átvilágítással, 14.4 Genius softwer

PVAC III. csoport: Genius 15.1 softwer, 1-10 elektródák egyidejű aktivációját nem teszi lehetővé

III.1.5.2. Biofizikai paraméterek vizsgálata a GENius 14.4 generátorból nyert adatok alapján

A különböző biofizikai paramétereket a GENius 14.4. generátorral végzett beavatkozások során vizsgáltuk a generátorból lementett adatok alapján. A generátor file-ok a következő információkat tartalmazták az egyes energiaközlésekről: az energiaközlés alatt melyik elektróda aktív, mi volt a bipoláris/unipoláris arány, az abláció időtartama alatt hogyan alakultak a hőmérséklet- és teljesítmény- értékek az egyes elektródákon külön-külön. Ezek alapján a vizsgálatban használt paraméterek a bipoláris/unipoláris arány, az aktív elektródák száma, az 1-10 elektródák szimultán működése, az összteljesítmény, az átlagos teljesítmény, az átlagos hőmérséklet és a túlmelegedési hőmérséklet volt. A túlmelegedés (hőmérsékleti túllövés) 62°C feletti hőmérsékletet jelentett. Ahhoz, hogy kifejezzük, hogy az energiaközlés során mennyi ideig volt 62°C felett a hőmérséklet, a hőmérsékleti értékekből kirajzolt görbén kiszámoltuk a 62°C felé eső területet.

A szöveti kontaktus megítélésére két származtatott paramétert hoztunk létre. A légző mozgások által generált kontaktus probléma kifejezésére használtuk a respiráció okozta kontaktushiba score-t. Kiszámításakor az egyes elektródákon mért hőmérséklet ingadozások közül azokat vettük figyelembe, amelyek frekvenciája a percenkénti légzésszám tartományban (10-20 között) volt. A hőmérséklet változásainak Fast Fourier Transformációja útján számított amplitudó spektrumának 10-20/perc közötti tartományán belül regisztrált maximum értékeit határoztuk meg minden egyes elektródára vonatkoztatva, majd ezen értékek átlagát tekintettük az adott energiaközlés alatt a respirációs komponenst globálisan jellemző paraméternek. A második paraméter a katéter és a szövet közötti kontaktus jellemzésére, a templát deviációs score. Alapját az adta, hogy ideális abláció esetén a hőmérséklet az első 20 másodpercben eléri a 60°C-t, mely a fennmaradó 40 másodpercben stabilan megmarad. Ehhez képest, ha valamilyen hőmérsékleti változás áll be, az kontaktus problémára utal. Negatív a templát deviációs score akkor, ha a célhőmérsékletet lassabban éri el egy adott elektróda, vagy ha az abláció fennmaradó részében 60°C alá süllyed a hőmérséklet. Pozitív a templát deviációs score akkor, ha a valós hőmérsékleti görbe az ideális templát felett van. Annak kifejezésére, hogy milyen mértékű a kontaktus probléma, a valós hőmérsékleti görbe illetve az ideális hőmérsékleti görbe közötti különbség négyzetes értékét használtuk. Ezt a score-t minden

elektrodára külön számoltuk ki, majd ezeknek az értékeknek az átlagát vetettük össze az adott energiaközlés alatt regisztrált MES-számmal.

III.1.6. TCD monitorozás

Vizsgálatainkban a TCD monitorozáshoz multifrekvenciás Doppler készüléket használtunk (Multi Dop T digital, DWL, QL software 2.8). A transzducert egy speciális fejpánt rögzítette a halántékhoz. Igyekeztünk mindkét oldalon monitorozni az arteria cerebri mediat a transseptalis szúrástól kezdve a bal pitvarban töltött egész idő alatt. Az irányelvekben meghatározott TCD beállításokat használtuk (113): 45-55mm közötti mélység, 8mm sample volume, 60-10mW közötti erősítés. A 20. ábrán TCD regisztrátum látható MES detektálásakor és anélkül. Az artefaktumok és a valódi cerebrális mikroembolusok elkülönítésében az eszköz szenzitivitása 100%, specificitása 99,3%. Ezen túlmenően a multifrekvenciás Doppler készülék sajátossága, hogy a szimultán használt 2 illetve 2.5 MHz szondák segítségével képes elkülöníteni a gáz és szolid mikroembólusokat 96,7%-s specificitással. Méréseink során regisztráltuk, hogy a beavatkozás során milyen arányban képződnek gáz illetve szolid típusú mikroembólusok.

A MES-okat külön számoltuk a beavatkozás egyes szakaszai során az alábbiak szerint:

1. Transseptalis punctio: a fossa ovalis sikeres punctioját követő 30 másodperc.
2. PV angiographia: a PV-k vizualizására használt kontrasztanyag beadásának ideje.
3. Energiaközlés: az energiaközlés kezdetétől a befejezése utáni 15. másodpercig.
4. Katétermanipuláció: a teljes bal pitvar katéterezés, amikor a fenti manőverek egyike sem zajlott.

III.1.7. Intracardiális Echocardiográfia (ICE)

A két single-shot technika összehasonlításának vizsgálatakor a beavatkozás során ICE segítségével monitoroztuk a bal pitvari buborékképződést. Irodalmi adatoknak megfelelően a buborékképződés mértékét egy szemikvantitativ skálán fejeztük ki. „Kevésnek” tartottuk a buborékképződést, ha azok kis számban, izoláltan fordultak elő a bal pitvarban. A „közepesen sok” kategóriát akkor használtuk, ha a buborékok nagyobb mennyiségben és folyamatosan jelentek meg, de még nem alkottak konglomerátumot. „Sok”-nak tekintettük azt a folyamatosan, nagy számban képződő buborékmennyiséget, ahol a buborékok sűrűn egymás mellett, egymáshoz tapadva konglomerátumot képeztek.

III.1.8. Utánkövetés és aritmia monitorozás PF ablációt követően

Betegeinket mindig terápiás INR mellett az abláció után 2-3 napon belül bocsájtottuk haza. Az első 3 hónapban mindenki orális antikoagulációban részesült K vitamin antagonistával. A további anticoaguláns kezelésről az egyéb tromboemboliás ritikófaktorok függvényében döntöttünk. Azok a betegek, akik az abláció előtt AAD-t szert szedtek, a következő 3 hónapban továbbra is gyógyszeres terápián maradtak, majd ha ez idő alatt nem volt PF az AAD-t elhagyhatták. A kontroll vizsgálatokat az ablációt követően 6 héttel, illetve 3, 6, 9, 12 hónappal, továbbiakban pedig félévente végeztünk. Minden alkalommal 12 elvezetési EKG-t készítettünk, a 3. illetve 9. hónapos kontroll során 24 órás Holter vizsgálatot. A 6. és 12. hónapban betegeinket 3 hétre transztelefonikus esemény monitorral is elláttuk, és arra kértük őket, hogy továbbítsák az EKG-t legalább naponta kétszer, akkor is, ha panaszt nem érzelnek. Az első év elteltével félévenként 12 elvezetési EKG-ra és 24 órás Holter monitorozásra került sor.

Az eredmények értékelésekor az aritmiamentes túlélést 3 hónapos „blanking” periódus (az az időablak, melynek során az aritmiás epizódokat nem tekintjük rekurranciának) figyelembe vételével számítottuk.

III.1.9. Statisztikai módszerek

A leíró statisztikai módszerek közül a mintát az átlag (mean) és szórás (standard deviáció=SD) értékekkel jellemeztük, diszkrét változók esetén százalékos megoszlást számoltunk. A minta eloszlását Kolmogorov-Smirnov próbával vizsgáltuk, normális eloszlást mutató folytonos változók esetén összehasonlító elemzésekhez t-próbát, ANOVA (Analysis of variances), Mann-Whitney és Kruskal-Wallis tesztet, diszkrét változók esetén χ^2 és Fisher próbát végeztünk. A folytonos változók összefüggését Pearson korrelációs koefficiens meghatározásával illetve lineáris regressziós modell segítségével állapítottuk meg. A hosszú távú pitvari aritmiamentes túlélést mindig 3 hónapos blanking periodus mellett Kaplan-Meier módszer szerint vizsgáltuk, összehasonlításra log-rank tesztet alkalmaztunk. Szignifikánsnak a $P < 0,05$ értéket tekintettük. A statisztikai számításokhoz az IBM SPSS Statistics 20, 22 valamint a Stata (Stata Corp. 2009, Statistical Software: Release 11. College Station, Tx, USA: Stata Corp LP) szoftver programokat használtuk. A statisztikai elemzések során a $P < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Az egyes vizsgálatok eredményeinek értékelésekor további szempontokat is figyelembe vettünk, az alábbiak szerint.

Az operátor tapasztalat és fázisos RF ablációk beavatkozási és sikerességi mutatóinak összefüggését vizsgáló tanulmány során mért eredményeket az egymást követően ablációra került betegek 3, azonos mintaszámot tartalmazó csoportjában hasonlítottuk össze.

A CB majd fázisos RF abláció utáni hosszú távú hatékonyság vizsgálatakor értékeltük, hogy a CB-nal végzett PVI során tapasztalt technikai nehézségek mennyire prediktívek a PVAC-kel végzett PVI során várható nehézségekre. Ehhez a betegeket két csoportra osztottuk: azokra, akik PV-ként átlagosan ≤ 3 , vagy ennél több cryoapplikációt igényeltek. Tekintve, hogy egy-egy betegen belül többszörös mérések történtek, a folytonos kimeneteli változók szempontjából a csoportokat hierarchikus variancia-komponens lineáris regresszió segítségével hasonlítottuk össze. A kimeneteli változókat az eloszlás normalitásának javítása érdekében transzformáltuk, amennyiben erre szükség volt. A kategorikus kimeneteli változókra nézve a csoportokat hierarchikus variancia-komponens logisztikus regresszióval hasonlítottuk össze.

A cerebrális mikroembolizációval kapcsolatos vizsgálatok során az a. cerebri media mindkét oldali vizsgálata nem minden esetben volt technikailag lehetséges (csontablak hiánya), ezért az egy artériára eső átlag MES-számot használtuk, amely sikeres kétoldali mérés esetén a két oldal átlagának, ellenkező esetben a mért oldal értékeinek felelt meg. Az adatokat kizártuk az elemzésből, ha a művelet során átmeneti detektálási zavarok léptek fel a TCD vizsgálatban. A MES-számokat a beavatkozások különböző fázisaira lebontva gyűjtöttük.

A CB és a két-féle ACT célérték mellett végzett PVAC ablációk összehasonlító vizsgálata kapcsán az 1-es és az 10-s elektródák együttes működtetése és a bipoláris/unipoláris energiahányados szerinti kategóriákban külön is elvégeztük a MES-ok összegzését. A MES változók eloszlásának normalitását természetes logaritmus-transzformációval javítottuk. Hierarchikus variancia-komponens lineáris regresszióval elemeztük az abláció típusa és a többi vizsgált tényező (abláció szakasza, 1-es és 10-es elektródák együttes működtetése, bipoláris/unipoláris energiahányados) hatását a MES-számra. Vizsgált tényezőnként egy-egy modellt illesztettünk, melyekben interakciós tényezők szerepeltek az abláció típusa és a többi vizsgált változó között. A modelleket ezen kívül korrigáltuk további változókra, amennyiben azok javították a modell illeszkedését és/vagy zavaró hatás kiküszöbölésében volt szerepük. A fix hatásokat a logaritmikusan transzformált kimenetel becsült változása, annak 95%-os konfidencia-intervalluma, valamint P-érték formájában fejeztük ki. A modellek ellenőrzését a maradékértékek normalitásának ellenőrzésével végeztük. A betegek klinikai jellemzőit és a beavatkozást leíró korrigálatlan táblázatok kapcsán a három ablációs csoportot kategorikus változók szempontjából Fisher-féle egzakt próbával hasonlítottuk össze, folytonos

változók esetén pedig előbb ellenőriztük a normalitásra (D'Agostino-próba) és a szórások homogenitására (Levene-féle robusztus próba) vonatkozó feltételeket, és azok fennállása esetén varianciaanalízist, ellenkező esetben Kruskal–Wallis-próbát végeztünk.

A fázisos RF ablációk biofizikai paramétereinek MES-számra gyakorolt hatásának vizsgálatakor az eloszlások normalitásának javítására a MES változókat természetes logaritmus-transzformációval alakítottuk át, az ablációs paramétereket pedig azzal a függvénnyel (a négyzetre emelés, a négyzetgyökvonás illetve a természetes logaritmus közül), amelyik révén a leginkább sikerült megközelíteni a normális eloszlást. Az ablációs paraméterek és a MES-szám közötti összefüggés korrigálatlan jellemzésére első megközelítésként a Pearson-féle korrelációs együtthatót (r) alkalmaztuk. Hierarchikus variancia-komponens lineáris regresszióval végeztük az ablációs paraméterek MES-számra gyakorolt hatásának részletes statisztikai analizését. A modelleket korrigáltuk az átvitt energia összegére és az átlagos hőmérsékletre. Interakciós változók alkalmazásával mértük fel a hatás heterogenitását a potenciális hatásmódosító tényezők szintjei mentén. A fix hatásokat a logaritmikusan transzformált kimenetel becsült változása, annak 95%-os konfidencia-intervalluma, valamint P-érték formájában fejeztük ki. A modellek ellenőrzését a maradékértékek normalitásának ellenőrzésével végeztük. A légzéssel összefüggő kontaktushibák, a templát-deviáció és az aktív elektródák száma hatásának elemzésekor nem vettük figyelembe azokat az adatokat, amelyek 40 mp-en belül megszakított energiaközlési menetekből származtak.

A fázisos RF ablációk alatt keletkező mikroembolusok és az abláció helye és az abláció alatti ritmus összefüggésének vizsgálatakor a normalitás javítása érdekében a szignálszám adatokat természetes logaritmus művelettel transzformáltuk. Az ablációs faktorok szerinti csoportok folytonos változók szempontjából történő korrigálatlan összehasonlítását a normalitási feltételtől függően Student-féle kétmintás T-próbával vagy Wilcoxon-féle rank összeg-próbával végeztük. A betegeken belüli többszörös mérések jelenlétének megfelelő robusztus standard error alapú lineáris regressziót alkalmaztunk az ablációs paraméterek átlagos MES-számra gyakorolt hatásának értékelésére. A modelleket korrigáltuk az átvitt energia összegére és az átlagos hőmérsékletre. Interakciós változók alkalmazásával mértük fel a hatás heterogenitását a potenciális hatásmódosító tényezők szintjei mentén. A fix hatásokat a logaritmikusan transzformált kimeneteli skálán becsült különbség, annak 95%-os konfidencia-intervalluma, valamint P-érték formájában fejeztük ki. A modellek illeszkedésének vizsgálata a maradékértékek eloszlási normalitásának értékelésén alapult.

III.2. Aritmia profil vizsgálata monomorf kamrai tahikardia miatt végzett ICD beültetés után

III.2.1. Betegek

A vizsgálatban az érvényes ajánlások alapján egy- vagy kétüregű ICD implantált betegeink közül kizárólag azoknak az adatait értékeltük, akik esetében az indikáció tartós monomorf KT volt és legalább 3 hónapos utánkövetés adatai rendelkezésre álltak.

III.2.2. ICD implantáció

A beavatkozásokat 12 órás éhezést követően, helyi érzéstelenítésben végeztük. A bal pectorális régióban szubkután zsebet alakítottunk ki a generátor számára. Az elektródát általában a v. subclavia punkciója útján juttattuk a szívbe. A defibrilláló elektródát a jobb kamracsúcsban helyeztük el. Az érzékelési és ingerlési paramétereket külső tesztelővel mértük. Általában 1 V körüli ingerlési küszöböt megfelelőnek tekintettünk mind a pitvarban, mind a kamrában, az elfogadható érzékelés minimum kritériuma 0,5 ill 5 V voltak. Az elektródákat a fasciához rögzítettük és csatlakoztatás, sebtoalet után a zsebet 2 rétegben zártuk, defibrillációs tesztet nem végeztünk.

Hazabocsátás előtt, az ICD generátor és az elektródák működését ismételten ellenőriztük és a készülék detekciós és terápiás paramétereit beprogramoztuk. Ezt egyénre szabottan, a kezelőorvos döntése alapján végeztük az alábbi, minden implantáló orvos által követett gyakorlat szerint: 1. a tahikardia detekciós küszöb a leglassabb spontán tahikardia ciklushossznál 30-40 msec-mal rövidebb; 2. 300 msec-nál rövidebb ciklushosszú spontán ritmuszavar esetén 2, 300 msec-nál hosszabb klinikai tahikardia ciklushossz esetén 3 detekciós zónát állítottunk be; 3. lassú KT zónára jellemzően 6-9, gyors KT zónára 1-3 ATP-t programoztunk a sokk terápiák előtt.

III.2.3. Utánkövetés, aritmia elemzés

Az eszköz beültetése után a betegeket 6 hét, 3-6-9-12 hónap elteltével, majd 6 havonta ellenőriztük. Valamennyi kontroll vizsgálatnak része volt a telemetriás lekérdezés, különös tekintettel a Holter memóriában rögzített aritmia események vizsgálatára, melyeket elektronikus formában is tároltunk. Jelen vizsgálatunkban aritmia eseményként csak a monomorf KT epizódokat vettük figyelembe, a KF-t és a polimorf KT epizódokat kizártuk. A monomorf KT-epizódok közül csak azokat értékeltük, amelyekről a tárolt intracardiális EKG (IEGM) a rendelkezésünkre állt.

A KT diagnózisát az aritmia ciklushossz stabilitása, a ritmuszavar indulása, morfológiai jellemzők, az eszköz által alkalmazott terápiára adott válasz, valamint a pitvar-kamrai disszociáció jelenléte (kétüregű eszköz esetében) alapján állítottuk fel. A KT-ként diagnosztizált események ciklushosszát annak a 4 egymást követő ütésnek az átlagaként határoztuk meg, amelyek a készülék általi diagnózist közvetlenül megelőzték. Különbözőnek akkor tekintettünk két KT-epizódot, ha a ciklushosszuk 50 msec-mal vagy annál nagyobb mértékben tért el egymástól. A KT morfológiákat két, intrakardiális elektrogramok olvasásában gyakorlott orvos értékelte, akik csak egyértelmű eltérés esetén ítélték a morfológiát különbözőnek. Az ATP-t sikeresnek tekintettük, ha a KT-t megszüntette anélkül, hogy sokk terápiára szükség lett volna.

III.2.4. Statisztika

A folyamatos változókat átlag \pm szórás, a kategorizált változókat százalékos formában fejeztük ki. Adatcsoportok összehasonlítására normál eloszlású minták esetén kétmintás T-próbát, vagy ANOVA tesztet alkalmaztunk a csoportok számától függően. Nem parametrikus eloszlású adatok esetén a Mann-Whitney és Kruskal-Wallis tesztekkel történt az összehasonlítás. Kategorizált változók estében a csoportok összehasonlítását Chi2 teszt alkalmazásával végeztük.

III.3. A Seattle Heart Failure Model prediktív értékének vizsgálata CRT után

III.3.1. Betegek

A vizsgálathoz a Klinikánkon 2004-2010 között biventrikuláris PM vagy ICD implantációra került betegeink prospektíven gyűjtött adatait használtuk fel. Az ebben az időszakban érvényes szakmai irányelveknek megfelelően a reszinkronizációs kezelés indikációja a csökkent (<35%) bal kamra funkció, a nyugalmi EKG-n látható széles (>120 msec) QRS és csökkent funkcionális kapacitás (NYHA III-IV) volt. Betegeink többsége a fenti kritériumok mindegyikének megfelelt. Mellettük voltak olyan betegek, akik egyik vagy másik követelményt nem teljesítették, esetükben tehát nem a „klasszikus” indikáció alapján került sor az eszköz beültetésre. A leggyakoribb két ilyen klinikai helyzet az implantáció idején NYHA I-II klinikai stádium vagy a 35% feletti bal kamrai ejekciós frakciója volt.

III.3.2. Biventriculáris pacemaker/ICD implantáció

A beavatkozásokat 12 órás éhezést követően, helyi érzéstelenítésben végeztük, az ICD implantációhoz hasonlóan. Az „over the wire” bal kamrai elektródát hosszú hüvelyen keresztül vezettük a SC-ba, és vagy stilet vagy PTCAs drót segítségével a laterális vagy posterolaterális ágban igyekeztünk elhelyezni, aminek során, szükség esetén occlusios CS angiográfiát is végeztünk. Néhány betegben az anatómiai viszonyok miatt az anterolaterális ágban sikerült az elektródát implantálni. A bal kamrai elektróda esetében 3,5 V alatti küszöbértékre törekedtünk, továbbá ellenőriztük, hogy 10 V erősségű ingerlés mellett van-e rekeszrágás.

III.3.3. Adatok elemzése, statisztika

A modell prediktív értékét alcsoportonként külön is értékeltük: összehasonlítottuk a biventriculáris pacemaker és biventriculáris ICD implantáción átesett betegeinket, illetve a klasszikus és nem-klasszikus indikációval történő implantációk esetében egyaránt. Emellett vizsgáltuk egyes (a mortalitást ismerten meghatározó) faktorok hatását a modell prediktív értékének javítására, melyek a következők voltak: szérum urea, szérum kreatinin, glomeruláris filtrációs ráta, diabetes mellitus, bal kamrai végszisztolés átmérő, bal kamrai végdiasztolés átmérő, és a bal kamrai elektróda pozíciója. A vizsgálat primer végpontja az ösztimulációs mortalitás volt. Sürgős szívtranszplantáció vagy „assist device” implantáció betegeink között nem fordult elő.

Külön értékeltük a modell diszkriminációját és kalibrációját. Előbbi a bevitt paraméterekből származtatott Seattle Heart Failure Score azon képességét jelzi, hogy azonosítsa azokat, akiknél a primer végpont (halálozás) bekövetkezik. A diszkriminációt a „receiver operating characteristics” görbe alatti terület nagyságával (ROC AUC) lehet jellemezni, mely bináris kimenetel esetén grafikusán mutatja be, hogy numerikusan egyes szenzitivitás értékekhez milyen specificitás társul, azaz mennyire erős a modell diszkriminációs képessége. A grafikonon „1” jelenti a tökéletes diszkriminációt (amikor a pontérték alapján minden betegről biztosan eldönthető, hogy túlélő lesz-e vagy sem), „0,5” pedig a prediktív érték teljes hiányát mutatja; általánosságban a 0,7 fölötti ROC AUC értékek a klinikumban már használható, a 0,8 fölötti pedig jó diszkriminációs képességet jelölnek. A kalibráció az utánkövetési idő alatt megfigyelt és a modell által megjósolt halálozási ütemet hasonlítja össze, vizsgálata a Hosmer-Lemeshow teszt alkalmazásával történt: a kalibráció akkor megfelelő, ha a modell által jósolt és a valójában megfigyelt halálozási ütem nem különbözik szignifikánsan.

A folyamatos változókat átlag \pm szórás, a kategorizált változókat százalékos formában fejeztük ki. Adatcsoportok összehasonlítására normál eloszlású minták esetén kétmintás t próbát, vagy ANOVA tesztet alkalmaztunk a csoportok számától függően. Nem parametrikus eloszlású adatok esetén a Mann-Whitney és Kruskal-Wallis tesztekkel történt az összehasonlítás. Kategorizált változók estében a csoportok összehasonlítását χ^2 teszt alkalmazásával végeztük. Az SHFM modell validálásához a kalibrációt Hosmer-Lemeshow tesztekkel vizsgáltuk, a modell diszkriminációját pedig a receiver operating characteristics görbe alatti területével fejeztük ki.

IV. Eredmények

A PF ablációkhoz kapcsolódó vizsgálatainkkal részben a beavatkozások rövid és hosszabb távú hatékonyságát, a beavatkozás fontosabb jellemzőit tanulmányoztuk, részben annak egy a biztonságossággal kapcsolatos vonatkozását, a cerebrális mikroembolizáció jelenségét. Eredményeinket is ebben a csoportosításban (IV.1. és IV.2.) mutatom be. A PF ablációra vonatkozó tanulmányok után, szintén külön-külön jelenítem meg az ICD (IV.3.) illetve a CRT (IV.4.) implantált betegek végzett vizsgálatok eredményeit.

IV.1. Egyszerűsített PF ablációs technikák beavatkozási paramétereinek, rövid és hosszú távú hatékonyságának vizsgálata

IV.1.1. Kezdeti eredmények CB katéterrel végzett tüdővéna izolálással

A beavatkozást 55 betegen végeztük. Az átlagos procedura idő (a v. femoralis punkciótól a katéterek eltávolításáig) $155,67 \pm 100,66$ perc (átlag \pm SD), az átvilágítási idő $34,04 \pm 31,89$ perc volt. Néhány esetben a beavatkozás végén nem kerrült sor a pulmonális véna potenciálok Lasso katéteres ellenőrzésére, aminek az oka általában vagy technikai, vagy valamilyen szövődmény volt. Összességében a cryoballonnal kezelt 192 pulmonális véna közül 165 izolációját sikerült elérnünk a beavatkozás során (86 %), 8 PVI sikertelen volt, 19 PV-nál Lasso katéteres ellenőrzés hiányában a siker nem volt megítélhető. Az 55 beteg közül teljes, valamennyi PV sikeres izolációját (a Lasso-katéterrel nem ellenőrzött vénákat sikertelen izolációnak tekintettük) 37 esetben (67%) sikerült elérni egyetlen véna kivételével teljes izolációt 6 betegen (10 %), míg a többi betegen (23 %) legalább két pulmonális véna izolációja nem volt sikeres.

A beavatkozások során vagy az azt követő 1 hónapban bekövetkezett, az ablációval összefüggő szövődmény 8 betegnél fordult elő. Két betegnél a beavatkozás alatt tamponád tüneteket okozó hemopericardium alakult ki, ami mindkét esetben subxiphoidális pericardiumcentesiszt igényelt. Mindkét szövődmény a beavatkozás viszonylag késői szakaszában, több PV sikeres izolációja után alakult ki teljes heparin hatás mellett. Egy betegnél a beavatkozás után 2 héttel fokozódó pericardiális folyadékgyülem, Dressler syndrome miatt vált szükségessé pericardium fenestráció. A jobb n. phrenicus sérülése következményes rekeszbénulással 3 beteg fordult elő, egynél teljesen tünetmentesen, a másik két betegnél enyhe effort dyspnoés panaszokat okozva, a rekeszmozgás 6 hónapon belül visszatért.

A 6 hónapos utánkövetés eredménye 34 betegnél áll rendelkezésre. A 27 paroxysmális pitvarfibrilláló beteg közül 14 vált aritmiamentessé, és 5 beteg csökkent számottevően a pitvari ritmuszavarok gyakorisága. A klinikai siker egyértelmű összefüggést mutat az izoláció sikerességével, azonban az akutan teljes izoláció után is 19 beteg közül 5 klinikailag sikertelennek bizonyult a fél éves utánkövetés alatt. Perzisztáló PF esetén aritmiamentességet vagy jelentős javulást hasonló arányban sikerült elérni (5-ből 3 betegnél) mint paroxysmális PF-ban. A 3 permanens PF miatt kezelt beteg közül klinikailag 1 eset volt sikeres, a másik két beteg a ritmuszavar paroxysmálissá illetve perzisztenssé vált.

IV.1.2. Kezdeti eredmények multipoláris fázisos RF ablációval

Klinikánkon 2009. szeptember 1. és 2011. január 10. között 48 beteg végeztünk fázisos RF ablációt, közülük 16 esetben második beavatkozásként korábbi sikertelen CB izolációt követően. 39 beteg csak PV izolációt végeztünk PVAC katéterrel, a fennmaradó kilenc esetben ezt kiegészítettük a septum és a hátsó fal CFAE potenciáljainak ablációjával. A beavatkozási idő (a vena femoralis punkciótól a katéterek eltávolításáig) $117,42 \pm 41,08$ perc, az átlagos sugáridő $31,72 \pm 10,8$ perc volt a csak PVI eléréséig végzett ablációknál. A beavatkozások során 189 PV izolációját kíséreltük meg, 188 esetben sikerrel (99,47%), 1 vénában a kanülálás nehézsége miatt nem végeztünk ablációt. A 188 sikeres izoláció közül 3 esetben fokális ablációra is szükség volt 4 mm-es RF katéterrel. Nem végeztünk izolációt azokban a vénákban, amelyekben többnyire korábbi CB-nal végzett beavatkozást követően PV potenciálokat nem találtunk. A beavatkozásokat az esetek döntő többségében sinus ritmus mellett kezdtük el, 13 esetben volt PF a kiindulási ritmus, ezek közül 8 betegnél a beavatkozást követő cardioversio után állt vissza a sinus ritmus. A fennmaradó 5 esetben a cardioversiot technikai okok miatt nem kíséreltük meg. A beavatkozások kapcsán súlyos akut szövődmény nem jelentkezett.

Legalább 6 (átlag $12 \pm 3,32$ hónap) hónapos utánkövetés adatai 24 beteg esetében állnak rendelkezésre. Ez alapján a sinus ritmust 18 betegen (75%) sikerült fenntartani, közülük 13-ban AAD szedése nélkül. A PF visszatérését 6 esetben észleltük. A középtávú eredményeket számottevően nem befolyásolta a PF típusa (paroxysmalis vs perzisztens, long- standing perzisztens) a beavatkozás előtt. A korábbi CB abláció után végzett 11 beavatkozás középtávon 8 esetben volt sikeres, 3 esetben sikertelen. Első beavatkozásként végezve 13 beteg közül 10-ben sikeres, és 3-nál sikertelen az RF abláció. Ugyanakkor ez utóbbi 3 eset egyikében az ablációt megelőző long-standing perzisztens PF az ablációt követően paroxysmalissá alakult.

IV.1.3. A tanulási görbe hatása a beavatkozási paraméterekre és a hosszú távú eredményekre multipoláris, fázisos RF ablációk során

Összesen 132 egymást követő fázisos RF abláción átesett beteget vizsgáltunk. Az első, a második és a harmadik, egyaránt 44 beteget tartalmazó harmadba tartozó betegek között szignifikáns különbség az életkorban és a bal pitvar méretben mutatkozott, a többi paraméter hasonló volt. Teljes, valamennyi PV-ra kiterjedő izolációt 44 (100%), 41 (93,8%) és 42 (95,5%) betegen sikerült elérni az 1. 2. és 3. csoportban ($p=0.233$). A PV izoláció eléréséhez szükséges RF alkalmazások száma a gyakorlattal szignifikánsan csökkent (6,22 SD: 2,43; 4,65 SD:1,32 and 4,12 SD: 1,2; $p<0.001$). A beavatkozási idők a 2. és 3. harmadban tendencia szintű, de statisztikailag nem szignifikáns csökkenést mutatak. Ezzel szemben az átvilágítási időkben szignifikáns csökkenés mutatkozott. Egyedüli súlyos szövődmény a 104. beavatkozás (3. harmad) során kialakult pericardiális tamponád volt, amit subxiphoidális punkcióval sikerült ellátni.

A pitvari aritmiamentes túlélés AAD szedése nélkül 12 hónap elteltével 68%, 75% és 70,75% volt a 3 csoportban ($p=0.772$). A klinikai és beavatkozási paraméterek Cox-féle elemzésével aritmia visszatérésre szignifikáns prediktort nem találtunk.

IV.1.4. A CB és a fázisos RF ablációval végzett tüdővéna izolálás beavatkozási paraméterei, rövid és hosszú távú eredménye

83 beteget olyan beteget vontunk be a vizsgálatba, akiken egymást követően PVI-t végeztünk CB vagy fázisos RF ablációval. Közülük 15 beteget a preablációs CT alapján nem tartottunk alkalmasnak CB beavatkozásra, ezért valamennyien fázisos RF ablációra kerültek. A többi 68 beteg közül véletlenszerűen 34 CB, a másik 34 fázisos RF procedurára (összesen 49) került. A releváns kiindulási paraméterek szempontjából nem volt különbség a két csoport között.

Négy betegnek volt közös PV szájadéka, háromnak szám feletti vénája a PVAC csoportban, összesen így 191 PV ablációját végeztük el a PVAC csoportban míg CB-nal 136 PV-t izoláltunk. Az átlag (SD) fázisos RF ablációk száma betegenként 18.55 (5.32), a CB ablációké 10.4 (3.2) volt. Hasonló akut sikerarányt értünk el a PVAC (99%; 190/191) és a CB katéterrel (89%; 121/136). A beavatkozási és átvilágítási idők ugyanakkor rövidebbek voltak fázisos RF abláció során. A teljes izoláció elérése érdekében további fokális ablációra is szükség volt 4 betegnél a CB csoportban. A PVAC ablációk kapcsán lényeges szövődmény nem volt. Két átmeneti n. phrenicus sérülés fordult elő CB ablációk alatt: a jobb felső PV szájadékban végzett fagyasztás alatt 1 hónapon belül, a jobb alsó PV izolálása kapcsán 30 percen belül oldódó rekeszbénulás alakult ki.

A 12 hónapos sikerarány egy abláció után, AAD (I vagy III osztály) nélkül 3 hónapos blanking alkalmazása mellett 56% illetve 54% voltak PVAC-kel illetve CB-nal. ($p=1.00$).

A teljes átlag (SD) 31 (12.4) hónap utánkövetés alatt PVAC abláció után 49 beteg közül 27 (55%), míg CB beavatkozás után 31.6 (11.2) hónappal a 34 beteg közül 14 (41%) maradt aritmiamentes AAD használata nélkül ($p=0.26$). AAD használata mellett ezek az arányok 65%-ra (PVAC) és 47%-ra (CB) emelkedtek ($p=0.018$).

IV.1.5. Hosszú távú hatékonyság CB, majd fázisos RF ablációval végzett tüdővéna izolálás után

2008 szeptembere és 2010 decembere között összesen 87 gyógyszerrezisztens paroxizmális vagy perzisztens PF-ban szenvedő betegen végeztünk CB ablációt. A 87-ből 34 betegen (11 nő, átlagéletkor: 57 (SD:11) év) került sor ismételt beavatkozásként fázisos RF ablációra.

Az első, CB-nal végzett PVI során az átlagos teljes beavatkozási, röntgen átvilágítási és ablációs idők 159,4 (SD: 36,07); 33,7 (SD: 10,2) és 41,9 (SD: 14,3) perc voltak. A tüdővénaenként átlagosan 2,6 (SD: 1,2) cryoapplikációval 128 vénából 116-ot (90.6%) tudtunk izolálni. Az ablációk alatt elért átlaghőmérséklet $-41,2$ (SD:6,6) °C volt. A beavatkozás kapcsán átmeneti nervus phrenicus bénulás 3 (8%), illetve lágyéktáji haematoma 1 betegen (3%) alakult ki.

A PVAC technikával megismételt beavatkozásig átlagosan az első ablációtól számítva 13,7 (SD: 11,7) hónap telt el. Elektromos rekonnekciót találtunk a 116 korábban sikeresen izolált PV-ból 80-ban (68,9%). Közülük 17 jobb felső (51,5%), 11 jobb alsó (33,3%), 22 bal felső (88%), 19 bal alsó (76%), 2 jobb oldali akcesszórius (100%), 1 jobb közös szájadékkal nyíló (100%) és 8 bal közös

szájadékkal nyíló (89%) PV volt. Ez betegenként átlagosan $2,4 \pm 1$ PV reconductiót jelentett. Mind a 12 PV-ban, amelyeket CB-nal eredetileg nem sikerült izolálni, találtunk elektromos potenciálokat.

Az átlagos beavatkozási, átvilágítási és ablációs idő 104,7 (SD: 38,5), 26,1 (SD: 16,2) és 12,8 (SD: 6,1) perc volt. Betegenként átlagosan 14,06 (SD: 6,7) és vénánként 4,4 (SD: 3,2) RF-s energiaközlést alkalmaztunk. Akutan teljes izolációt értünk el minden páciens összes PV-jában. Nem találtunk szignifikáns különbséget a RF-s energia leadás számában azon betegek között, akiknek az első CB-nal végzett abláció során a teljes izoláció eléréséig ≥ 4 versus ≤ 3 krioapplikációra volt szükségük ($p=0,723$). Ehhez hasonlóan, a visszatért vezetésű vénák számának aránya sem különbözött szignifikánsan a két betegcsoportban ($p=0,263$).

A 3 hónapos „blanking” periódust követően, 34-ből 27 (79%) beteg maradt aritmiamentes az ismételt beavatkozást követő átlagosan 21,3 (SD:12) hónap során. Abból a 26 betegből, aki ezt követően 12 hónappal aritmiamentesek volt, 25 betegben továbbra sem tért vissza a ritmuszavar az átlagosan 26,4 (SD:8,7) hónapos utánkövetés során, 1 betegben a 14. hónapban jelentkezett ismét.

Az általános klinikai (életkor, nem, a PF típusa, bal pitvari átmérő, anamnézisben pitvari flutter és/vagy annak ablációja, hipertenzió, szívelégtelenség, koszorúér betegség, billentyűbetegség, diabétesz) és procedúrális (korábbi kardioverzió, a beavatkozási- és sugáridő, a RF-s energiaközlések száma) paraméterek egyike sem volt prediktív az ismételt beavatkozás klinikai kimenetelére.

IV.2. Cerebrális mikroembolizáció vizsgálata egyszerűsített PF ablációs technikák során

IV.2.1. CB és multipoláris fázisos RF ablációk során keletkező mikroembolizáció vizsgálata intracardiális echocardiográfiával és transcraniális Dopplerrel

34 beteg 35 beavatkozásának adatait dolgoztuk fel. A betegek általános klinikai paramétereit a három ablációs csoportban. Ezekben a paraméterekben nem volt szignifikáns különbség a csoportok között. A CB csoportban szignifikánsan hosszabb volt mind a teljes beavatkozási, mind a sugáridő valamint az energiaközlések ideje. Az ACT értékekben szintén - az előre meghatározott intraprocedúrális antikoagulációs protokollnak megfelelően - szignifikáns különbség mutatkozott a három csoport között. Szövődmény egyik beavatkozás során sem jelentkezett.

A MES-szám a CB-csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a két PVAC-csoporthoz képest ($p=0,0005$). Ugyanakkor a PVAC-csoportokon belül az eltérő antikoagulációs stratégia mellett nem különbözött szignifikánsan a MES-szám ennél a betegszámnál ($p=0,1419$).

A mikroembólusok képződésének ütemét vizsgálva a beavatkozás különböző fázisai során azt találtuk, hogy CB ablációkor egyenletes ütemű volt a MES képződés az egyes ablációs szakaszokban, míg PVAC abláció során a MES-ok jelentős része az energiaközlések során keletkezett. Ennek megfelelően az ablációs szakaszok alatt regisztrált MES-számokban csak az energiaközlés alatt volt szignifikáns különbség a három ablációs csoport között. A mikroembólusok kevesebb, mint 20%-a volt szolid bármelyik ablációs csoportban, illetve beavatkozási szakaszban. Az ablációs mód (4:1, 2:1, 1:1) nem befolyásolta a MES-számot ($p>0,05$). A szimultán 1-10 PVAC elektróda aktiváció a magasabb MES-szám önálló prediktora volt ($p=0,036$).

Az ICE felvételen látott buborékképződés mértéke mindhárom ablációs csoportban szignifikáns korrelációt mutatott a TCD által regisztrált MES-számokkal ($p<0,001$). A vizsgálat során azt is megfigyeltük, hogy buborékképződést csak akkor láttunk az ICE-n, ha egy bizonyos mértékű MES képződés már beindult, tehát a TCD detekció előbb jelezte a mikroembolizációt. A kismértékű mikroembolizációt nem lehetett az ICE segítségével megítélni. Az ICE monitoron látható kifejezett buborékképződés általában az energiaközlés kezdete után 5-10 secundummal vált láthatóvá, az első buborékok megjelenését 5-10 secundummal később szakaszosan buborék-konglomerátumok követték. Az energiaközlés befejeztével a buborékképződés fokozatosan csökkent, körülbelül 10-15 másodperc elteltével szűnt meg teljesen. Ez alatt az idő alatt végzett bármilyen katétermanipuláció újabb buborékképződést generált. Nem láttunk viszont eltérést a buborékképződés intenzitásában akkor, ha az energiaközlések alatt lekapcsoltuk a célhőmérsékletet el nem érő elektródákat. Ugyanakkor, ha az energiaközlés alatt a katéter elmozdult, a PV-ba került, hirtelen hőmérsékletnövekedést és szimultán teljesítményesést láttunk (1-2W) a túl erős szöveti kontaktus vagy a vér lecsökkent hűtő hatásának jeleként, kifejezett MES képződéssel. CB abláció során a ballon leengedése után szintén észleltünk hasonlóan intenzív MES képződést.

IV.2.2. Procedurális változások és a fázisos RF generátor szoftver módosítás cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatása; összehasonlítás CB és multipoláris irrigált RF ablációval

89 beteg adatait dolgoztuk fel ebben a vizsgálatban. A demográfiai és klinikai adatokban nem találtunk szignifikáns különbséget az 5 betegcsoport között. Mindhárom PVAC csoport esetében

100%-os akut sikert értünk el, míg ez 98% volt CB és az nMARQ ablációk mellett. Klinikai tünetet okozó thromboembóliás szövődmény nem fordult elő.

A legbiztonságosabbnak vélt CB csoportban mért átlagos MES-számhoz viszonyítottuk a másik két technikával kapott eredményeket. Nem volt szignifikáns különbség a CB, PVAC II. ($p=0.543$) és PVAC III. csoportok betegei között az átlagos MES-számban ($p=0.317$), azonban szignifikánsan több MES képződött a PVAC I. ($p=0.005$) és nMARQ csoportban ($p=0.007$). A szolid illetve gáz halamazállapotú MES arány nem különbözött szignifikánsan az 5 csoportban ($p=0.688$).

Az átlagos MES-szám eloszlást a beavatkozás különböző szakaszaiban vizsgálva a CB, PVAC II. és III. csoportokban egyenletes ütemű volt a mikroembolus képződés, ezzel szemben a MES-ok jelentős része a PVAC I. és az nMARQ csoportokban az energiaközlések során keletkezett.

IV.2.3. Multipoláris, fázisos RF ablációk biofizikai paramétereinek összefüggése az energiaközlések alatt detektált mikroembolizációval

48 beteg összesen 834 PVAC-kel végzett energiaközlésének adatait dolgoztuk fel a vizsgálat során. A beavatkozás napján mért INR minden beteg esetében 2 feletti értéken volt. Mivel az egyes energiaközlések alatti paraméterek MES-számmra gyakorolt hatását vizsgáltuk, nem a teljes beavatkozás alatt regisztrált, hanem az egy energiaközlésre számolt MES-értéket vettük figyelembe.

Az energiaközlések alatt egyidejűleg aktív pólusok számának növelésével párhuzamosan szignifikánsan nőtt a MES-szám is (nem korrigált $r=0,252$, regressziós $p<0,0001$). Ennek megfelelően a leadott összteljesítmény növekedése is nagyobb MES-számot eredményezett (nem korrigált $r=0,340$, regressziós $p<0,0001$).

Összesen 285 alkalommal végeztünk egyidejű energiaközlést az E1 és E10 elektródákon. Ezek során mindössze 3 esetben figyeltük meg az impedancia csökkenését 110 Ohm alá, amit a két elektróda közelségéből adódó nem kívánatos interakció jelének tartanak. Ennek ellenére a két elektróda szimultán aktivációja során mért MES-szám szignifikánsan több volt, mint amikor nem végeztünk egyidejű áram leadást (átlag MES/beteg: 36,3 SD:51,4 vs. átlag MES/beteg: 23,8 SD:38,3; nem korrigált $r=0,160$, regressziós $p<0,0001$).

Mind az alacsonyabb, 45-55 °C közötti tartományba eső átlaghőmérsékletek, mind pedig a 62°C feletti hőmérsékleti túllövés magas MES-számmal társult (nem korrigált $r=0,257$, illetve 0,145, regressziós $p<0,0001$). Továbbá azon ablációk során láttunk 45-55 °C közötti átlaghőmérsékleteket, ahol gyakori túlhevülés (>62 °C) jelentkezett.

A pozitív templát deviációs score értékek nem mutattak összefüggést a MES-számmal (nem korrigált $r=0,110$, regressziós $p=0,342$). Ezzel szemben, minél kifejezettebb volt a negatív templát deviáció, annál magasabb volt a MES-szám (nem korrigált $r=0,323$, regressziós $p<0,0001$). A magasabb respiráció okozta kontaktus hiba score értékek szintén magasabb MES-számmal társultak (nem korrigált $r=0,165$, regressziós $p=0,0002$). Magas respiráció okozta kontaktus hiba score esetén az átlaghőmérsékletek alacsony tartományban voltak (nem korrigált $r=0,389$, regressziós $p<0,0001$).

Hasonló MES-számokat mértünk a különböző bipoláris:unipoláris ablációs módok esetén: átlag MES/beteg: 26,7 SD:43,6, 28,2 SD:44,3 és 25,2 SD:28,37 a 4:1, 2:1 illetve 1:1 ablációs módban végzett energiaközlések alatt (nem korrigált $r=0,051$, regressziós $p=0,35$).

IV.2.4. Az abláció alatti ritmus és az energiaközlési hely cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatása fázisos RF ablációk alatt

A 48 betegen PVAC abláció során végzett 730 energiaközlés adatait dolgoztuk fel. Ebből 410 energiaközlés a bal oldali PV-k szájadékában történt: 204 a bal felső (LSPV), 174 a bal alsó (LIPV), és 32 bal közös szájadékkal nyíló (LC) PV-ban. 320 applikáció volt a jobb oldali PV-k ostiumában: 188 a jobb felső (RSPV), 131 a jobb alsó (RIPV) és 1 egy jobb oldali intermedier ágban (R Int. PV). Jobb oldalon nem volt közös szájadék. Szignifikánsan magasabb volt a MES-szám a bal oldali PV-k ablációjakor, mint a jobb oldaliak esetén (bal oldali átlag MES-szám: 34,5 SD:48,8 vs. jobb oldali átlag MES-szám: 19,5 SD:33,6; $p<0,0001$). Ugyanakkor nem találtunk szignifikáns különbséget a felső és az alsó tüdővéna között (átlag MES-szám: 31,7 SD:47,1 vs. 23,5 SD:39,6; adjusted $p=0,159$), valamint az átlag hőmérsékletben és teljesítményben sem a bal és jobb tüdővéna összehasonlításakor. Az átlaghőmérséklet és az összes leadott energia függvényében végzett számítások alapján is a bal oldali vénák ablációja során a szignifikánsan több MES képződött.

PF-ban szignifikánsan magasabb hőmérsékletet és szignifikánsan alacsonyabb teljesítményt mértünk, mint SR-ban. (52,8 SD:3,5 °C PF alatti energiaközlések alatt vs. 51,3 SD:3,3 °C SR-ban; $p<0,0001$) (5,6 SD:1,6 W PF-ben vs. 6,2 SD:1,4 W SR-ban, unadjusted $p<0,0001$, robust unadjusted $p=0,0499$). A MES-szám és a szívritmus közötti kapcsolat az energiaközlések alatt elért hőmérséklettől függött: amíg az 56 °C alatt maradt, nem volt különbség a PF-ban vagy SR-ban detektált MES- számban, azonban szignifikánsan kevesebb MES képződött SR-ban, mint PF-ban, hogy ha a hőmérséklet 56 °C fölé emelkedett.

IV.3. Aritmia profil monomorf kamrai tahikardia miatt végzett ICD implantáció után

Intézetünkben 2004 szeptembere és 2009 májusa között 184 betegen végeztünk egy- vagy kétüregű ICD implantáció; közülük 52 esetben tartós mKT-t követően. Ezeket a betegeket vontuk be a vizsgálatba (41 férfi; életkor 28-85 év, átlag $63,7 \pm 10,1$). A KT minden esetben strukturális szívbetegség (leggyakrabban ischaemiás szívbetegség) talaján alakult ki.

Az utánkövetés során jelentkező aritmia epizódok

Az utánkövetés (átlag: $30,3 \pm 12,3$ hónap) alatt 41 betegnél jelentkezett összesen 1637 monomorf KT esemény, azonban az ICD korlátozott memóriakapacitása miatt 833 esetben állt rendelkezésre az epizódhoz tartozó intracardiális elektrogram. Vizsgálatunkban ezt a 833 epizódot elemeztük. Az index aritmia átlagos ciklushossza $320 \pm 52,2$ msec volt, míg az utánkövetés során spontán jelentkező KT események esetében ez $320 \pm 62,3$ msec-nak adódott. Huszonhat (50,0%) beteg esetében figyeltünk meg az index aritmiától ciklushosszban szignifikánsan eltérő KT epizódot: 13 betegnél hosszabb, 4 betegnél rövidebb, 9 betegnél mind hosszabb mind rövidebb KT ciklushossz előfordult.

Azoknál a betegeinknél ($n=34$), akiknél egynél több KT-t regisztráltunk az utánkövetés során, a KT-k morfológiáját is elemeztük. Betegenként az átlagos KT epizódszám $24,5 \pm 20,7$ volt, és betegenként $3,2 \pm 2,0$ morfológia fordult elő; kettő vagy annál többféle morfológiát 28 betegen (82,4%) regisztráltunk. Egy betegünkben az utánkövetés során 8 különböző morfológiát rögzítettünk.

Minden beteg részesült béta-blokkoló terápiában az utánkövetése során, közülük 18-an amiodaronet is szedtek, mely potenciálisan módosíthatta a kapott eredményeket, emiatt ilyen bontásban is elemeztük adatainkat. Az amiodarone terápiában részesülő betegek KT eseményének átlagos ciklushossza szignifikánsan hosszabb volt, mint a csak béta blokkolót szedő betegeké ($333,3 \pm 65,0$ msec vs. $309,3 \pm 59,4$ msec, $p=0.036$), és részben ennek következtében az index aritmiától ciklushosszban szignifikánsan eltérő KT epizódok is gyakrabban fordultak elő (72,2% vs. 52,2%). A betegenként megfigyelt KT morfológiák száma hasonló volt az amiodaronet (3,1/beteg) és a béta blokkolót szedő betegeken (3,2/beteg).

A morfológiai változékonyság befolyása az ATP hatékonyságára és az ICD sokkok gyakoriságára

A vizsgált 833 KT esemény közül 780 esetben az ICD a ritmuszavart elsőként ATP leadásával próbálta megszüntetni, a többi 53 epizód során sokk terápiával, többnyire a rövid ciklushossz miatt. Az ATP az esetek 78,2 %-ában (610/780) sikeresen terminálta a KT-t. Az ATP-re reagáló KT epizódok átlagos ciklushossza ($346,1 \pm 48,2$ msec) hosszabb volt, mint azoké, amelyekben az ATP sikertelen volt ($333,9 \pm 54,0$ msec; $p < 0,006$). Azokban a betegekben, akiken többféle KT morfológia fordult elő az utánkövetés során, az ATP hatékonysága a morfológiák számának növekedésével csökkent: 1, 2 és 3 morfológia esetén az ATP 95,6, 85,0 és 70,3% -ban volt hatékony ($p < 0,0001$), annak ellenére, hogy klinikai jellemzőkben a 3 csoport között nem volt különbség. Az ATP csökkenő hatékonyságával párhuzamosan szignifikánsan növekedett a sokkal kezelt epizódok aránya (4,2%, 19,3% és 24,7%, $p < 0,0001$). Az életminőségi szempontból kritikusnak tartott 5 vagy több sokk előfordulása is összefüggött a KT morfológiák számával (0, 41,6 és 51,2 % volt 1, 2 és 3 KT morfológia esetén, $p < 0,0001$), akárcsak az ATP hatására kialakuló KT akceleráció incidencia (1%, 3,2% és 8,1%; $p = 0,0035$).

IV.4. A Seattle Heart Failure Model prediktív értéke reszinkronizáció után

A vizsgálatba bevont 427 beteg 56,2%-ában (240/427) biventrikuláris pacemakert, 43,8%-ában (187/427) biventrikuláris defibrillátort ültettünk. A betegek szívelégtelenség bázisterápiáját az eszköz implantációját megelőzően optimalizáltuk: közel 90 %-uk szedett béta blokkolót és ACE-gátló/ARB szert, több mint 60%-uk aldosteron antagonistát. Az átlagos utánkövetési idő 24,7 (IQR: 7,4-40,9) hónap volt. A betegek 36,0%-a (154/427) nem felelt meg a klasszikus CRT indikációs kritériumoknak: 79,2%-uk (122/154) NYHA I-II funkcionális stádiumban volt, 20,8 %-uk (32/154) bal kamrai EF-ja 35 % felett volt (medián BK EF 38%, IQR:36-40).

Az SHFM kalibrációjának és diszkriminációjának vizsgálata

Az utánkövetési időszak alatt összesen 72 beteg halt meg, a kumulatív mortalitás (72/427) 16.9% (34/303, 54/234, and 72/97 1, 2, és 5 évnél). A teljes betegkohorszra és az egyes alcsoportokra vonatkozóan az elvégzett Hosmer-Lemeshow tesztek a modell megfelelő kalibrációját igazolták: az SHFM által jósolt és a megfigyelt halálozási ütem nem tért el egymástól szignifikánsan. A modell diszkriminációját illetően a Seattle Heart Failure Score kellő pontosságot biztosított a kimenetel meghatározása szempontjából: az AUC értéke 1 évnél: 0,7377 (95%CI 0,6575;0,8179), 2 évnél: 0,7936 (95%CI 0,7317;0,8556) és 5 évnél 0,7572 (95%CI 0,6455;0,8689) volt.

A biventrikuláris pacemaker vagy ICD implantáción átesett betegeket összehasonlítva, a modell prediktív értéke hasonló volt a két csoportban. Az AUC értékek a CRT-P vs. CRT-D

kohorszban 1, 2, és 5 évnél 0,7605 (95%CI 0,6531;0,8679) vs. 0,7181 (95%CI 0,5934;0,8428), $p = 0,614$; 0,8201 (95%CI 0,7386;0,9016) vs. 0,7735 (95%CI 0,6727; 0,8697), $p = 0,468$; és 0,7776 (95%CI 0,6374;0,9178) vs. 0,7310 (95%CI 0,5320;0,9299), $p = 0,708$ voltak.

A modell diszkriminációját a klasszikus és nem-klasszikus CRT indikációval rendelkező alcsoportoknál összehasonlítva, egyértelműen jobb diszkriminációt figyeltünk meg a nem-klasszikus indikációjú csoportban, ami 2 évnél statisztikailag is szignifikánsnak bizonyult. A ROC AUC értékek 1, 2 és 5 évnél 0,6598 (95%CI 0,5532;0,7665) vs. 0,8349 (95%CI 0,7005;0,9693), $p=0,045$; 0,7188 (95%CI 0,6313;0,8064) vs. 0,9130 (95%CI 0,8396;0,9864), $p<0,001$; és 0,7238 (95%CI 0,5689;0,8786) vs. 0,7188 (95%CI 0,5167;0,9207), $p=0,969$ voltak.

A modell prediktív értékének javítása addicionális paraméterek alkalmazásával

Számos, az SHFM-ben eredetileg nem szereplő, azonban a mortalitást ismerten befolyásoló paramétert (szérum urea, szérum kreatinin, GFR, diabetes mellitus, a bal kamrai elektróda pozíciója, és bal kamrai üregi átmérők) vizsgáltunk milyen mértékben képesek javítani a modell prediktív értékét. A fent felsoroltak közül önmagában egyik paraméter hozzáadása sem javította szignifikánsan a modell prediktív erejét, azonban a végdiasztolés bal kamrai átmérő és a bal kamrai elektróda pozíciója együttesen már képes volt a diszkrimináció javítására 2 évnél, de hosszabb távon ez a hatás már nem volt megfigyelhető.

V. Megbeszélés

V.1. Egyszerűsített PF abláció beavatkozási paramétereinek, rövid és hosszú távú hatékonyságának értékelése

Az PV izolációs technikára vonatkozóan az elmúlt 15 évben felhalmozódott tapasztalat és hatalmas szakmai irodalom ellenére, ennek a lászólag egyszerű, szinte anatómiai ablációnak számos problémája megoldatlan: 1. A PV izolációt nem sikerült gyors, biztonságosan elvégezhető módszerre fejleszteni, olyanná, amit rövid beavatkozási és átvilágítási idővel a világ sok centrumában képesek hasonló eredménnyel elvégezni. 2. Az eredményt döntően befolyásolja, hogy az operátor mennyire gyakorlott a PVI-ban, a pontról pontra módszerrel elsősorban a beavatkozásokat ezres nagyságrendben végző centrumok képesek kielégítő biztonságossági mutatókat és siker arányt felmutatni. 3. Tartós elektromos PVI-t a jelenlegi módszerekkel gyakran nem sikerül elérni. A betegek nem csekély hányadában a PF az ablációt követően visszatér, aminek hátterében csaknem

minden esetben kimutatható legalább egy, de általában több, akutan sikerrel izolált véna elektromos vezetésének visszatérése, rekonnekciója.

A „single shot” koncepció, az egyszerűsített katéter technológia ezekre a kihívásokra kínál megoldást olyan eszközökkel, amelyek egyszeri pozicionálás után a véna szájadék teljes körcikke mentén képesek léziót kialakítani, ezáltal gyorsabbá és technikailag egyszerűbbé, könnyebben elsajátíthatóvá teszik a beavatkozást.

A CB hazai felhasználása kapcsán nagyobb beteg kohorszon szerzett tapasztalatokról elsőként munkacsoportunk számolt be. Az egymást követő első 55 beteg kezelése során az akut végpontnak tekintett teljes PVI-t betegeink közel kétharmadában értük el egyetlen ballon használatával. Az idézett szerzők közül hozzánk hasonlóan kizárólag a nagyobb méretű, 28 mm-es ballont csak Chun és mtsai használták, amivel teljes izolációt betegeik 93 %-ában tudtak elérni, a miénknél átlagosan több mint 1 órával hosszabb, számos nagyon hasznos technikai újítást is felvonultató beavatkozások során. A többi szerző a betegek jelentős részében kétféle ballon méret és fokális cryo-katéter használatával ért el magasabb izolációs arányt, a csak egy ballon méret alkalmazásával elért eredmények a miénkhez hasonlóak voltak. A beavatkozási és átvilágítási idők ez utóbbi közlésekben is jelentősen meghaladják az általunk mért időket, a ráfordítási többletköltségek a többszörös katéter felhasználás miatt ugyancsak nem elhanyagolhatóak. Az irodalmi adatokkal összhangban leggyakoribb szövődményünk a jobb oldali rekeszbénulás volt, ami általában a cryoablációkhoz kapcsolódó probléma (fokális fagyasztásnál is előfordul), szerencsére az eddigi tapasztalatok szerint idővel csaknem mindig visszatér a rekeszideg működése. A betegeink fél éves utánkövetése során tapasztalt aritmiamentesség aránya más munkacsoportok eredményeihez hasonló, annak ellenére, hogy teljes izolációt csak betegeink mintegy kétharmadában sikerült elérni. Ugyanakkor némileg csalódást keltő a viszonylag magas aritmia rekurrencia az akutan teljes izoláció után is, ami jelzi, hogy a bal pitvar-pulmonális véna közötti elektromos vezetés visszatérése akutan sikeres CB izolálás után sem ritka. Általánosnak tűnő tapasztalat, hogy a CB első generációs típusa nem képes minden esetben alkalmazkodni a PV-k anatómiai, méret és alakbéli változékonyságához. Az eszköz közelmúltban megjelent újabb generációja részben rugalmasságának, részben a ballon felszínén létrehozott homogénebb hőmérséklet eloszlásnak köszönhetően várhatóan hatékonyabb illeszkedést és PV izolációt biztosít, ennek értékelésére számos vizsgálat folyamatban van.

A fagyasztó ballon bevezetését a klinikai gyakorlatba rövid időn belül követte egy másik egyszerűsített módszer, a fázisos RF abláció, aminek használatát Magyarországon elsőként

Klinikánkon vezettük be. A „single-shot” koncepció hasonló volt, mint a CB esetében. A PVI gyors és egyszerű kivitelezésére egy körkörös, multipoláris katéttert, a PVAC-et terveztek, ami a PV szájadékban szintén vezetődrót segítségével történő pozicionálása után akár egyetlen, 1 percig tartó energiaközléssel képes a körkörös ablációs vonal létrehozására. Kezdeti eredményeink azt mutatták, hogy a beavatkozások lényegesen rövidebb időt vesznek igénybe. A teljes procedura idő mellett a sugáridő is jelentősen csökken a fokális ablációs, sőt a CB eljárásokhoz viszonyítva is, miközben a hatékonyság a metaanalízisek alapján összevethető a fokális RF abláció eredményeivel, bár saját adataink rövid, mindössze 6 hónapos utánkövetést és alacsony mintaszámot tükröznek. Lényeges, hogy a beavatkozással összefüggő szövődmény ebben a kezdeti, tanuló periódusban sem fordult elő.

Mind a CB mind a PVAC használatával kapcsolatos első, a technikával történő ismerkedés időszakából származó eredményeink igazolták azokat az egyszerűsített PF ablációs eljárásokkal szembeni várakozásokat, hogy viszonylag kis esetszám mellett is gyorsan elsajátíthatóak legyenek. Az operátor tapasztalat esetleges hatását a beavatkozási paraméterekre, a szövődmények gyakoriságára, valamint az akut és tartós sikerarányra egy kiterjesztett mintán is megvizsgáltuk, az Intézetünkben végzett első 132 fázisos RF abláció (ebben az elemzésben nem szerepeltek korábban más módszerrel PF ablációra került betegek adatai) alapján. Megállapítottuk, hogy az átvilágítási időben és az RF alkalmazások számában szignifikáns, a beavatkozási idők alakulásában trend szintű „tanulási effektus” érvényesült. Ugyanakkor ilyen összefüggést nem találtunk a sikerarányra és a szövődmény előfordulásra vonatkozóan. Meglepő módon hasonló vizsgálat alig található az irodalomban. A tanulási görbe és több, a beavatkozással összefüggő indikátor kapcsolatát fokális AF ablációk kapcsán vizsgálva Sairaku és mtsai nem csak a beavatkozási és átvilágítási idők, de a szövődmények előfordulása és a 6-hónapos aritmiamentes túlélés szempontjából is szignifikáns javulást találtak a tapasztalat gyarapodásával. Az amerikai Johns Hopkins kórházban végzett 641 fokális RF beavatkozás során szövődmény 9%-ban fordult elő az első 100, és 4,3%-ban a további 541 abláció kapcsán. A single-shot ablációk tanulási görbéjével kapcsolatban 3 közlésről van tudomásunk. Wójcik és mtsai egy nagy volumenű centrum 8 éves CB ablációs gyakorlatában évről-évre javult a beavatkozási és átvilágítási idő és az 1-éves aritmiamentes túlélés (átlagosan 73 %), azonban a szövődmény előfordulásban ilyen tanulási effektust nem figyeltek meg. Egy másik vizsgálatban a fázisos RF ablációt az időközben a klinikai gyakorlatba bevezetett endoszkópiás lézer ballonnal (EAS; HeartLight™, CardioFocus, Marlborough, MA, USA) az első 50-50 betegben összehasonlítva a beavatkozási és átvilágítási idők mindkét technológiával, a 6 hónapos aritmiamentesség csak a lézer ablációknál mutatott tanulási effektust. Egy kezdő PF ablációs centrumban az első 109 betegben végzett, a fázisos RF ablációt az elektroanatómiailag vezérelt fokális

RF módszerrel randomizáltan összehasonlító vizsgálat az előbbivel 68%, utóbbival 39% aritmiamentes túlélést igazolt, hasonló szövődmény előfordulás mellett. A procedura és átvilágítási idő szignifikánsan rövidebb volt fázisos RF használata mellett.

A kezdeti kedvező eredmények alapján, klinikánkon mind a CB, mind a fázisos RF ablációkat évek óta rutinszerűen végezzük. A technológia betegspecifikus megválasztásának jól körülírt szempontjai azonban kidolgozatlanok, ezért is tartottuk fontosnak a két módszer közvetlen összehasonlítását. Hasonló tervezésű vizsgálatról korábban csak Malmberg és mtsai számoltak be. Eredményeiket összehasonlítva a legszembetűnőbb különbség az általunk elért számottevően rövidebb sugár és teljes beavatkozási idő, mind a két technológia, de különösen a fázisos RF alkalmazásakor (27.1 versus 47 illetve 113.8 versus 167 perc). Saját eredményeink ugyanakkor nagyon hasonlóak Andrade metaanalíziseinek adataihoz, mind CB mind fázisos RF ablációval. A két módszer összehasonlítását illetően, centrumunkban fázisos RF ablációkkal szignifikánsan rövidebb beavatkozási és átvilágítási időket értünk el és AAD használata mellett az aritmiamentes túlélés is jobb volt, mint a CB-nal kezelt betegeken. A többi vizsgált paraméterben nem volt statisztikai különbség, de a CB csoportban a teljes akut izoláció eléréséhez 4 esetben fokális RF alkalmazásra volt szükség. Összességében, eredményeink kedvezőbbek voltak a fázisos RF használatával, még úgy is, hogy a CT előszűrés alapján CB-ra alkalmatlannak tartott betegeket eleve a fázisos RF ablációra soroltuk. A jelen gyakorlat számára leszűrhető tanulság, hogy megfelelő PV anatómia esetén mindkét módszer racionális alternatívát kínál, a választásnál a beteg preferencia is figyelembe vehető, lévén a CB abláció kevésbé fájdalmas módszer.

A PF miatt végzett katéterablációk jelentős hányadában a ritmuszavar visszatérése miatt szükségessé válik a beavatkozás megismétlése. Ennek során, csaknem minden esetben egy vagy több, korábban izolált PV elektromos vezetésének visszatérését, rekonnekcióját sikerül igazolni függetlenül az első beavatkozásnál használt ablációs technológiától. Mindez érvényes CB ablációt követően is, amely után 1 éven belül az esetek közel felében figyelték meg a ritmuszavar visszatérését. A CB abláció után második beavatkozásként végzett ablációk hosszú távú eredményeiről csupán néhány tanulmány áll rendelkezésünkre. Ezekben a megismételt beavatkozáshoz vagy szintén CB-t, vagy fokális RF katétert használtak, a PVAC-rel végzett reabláció utáni aritmiamentességet a mi centrumunk vizsgálta először. Eredményeink igazolták azt a feltételezésünket, hogy a PVAC, mivel más fajta energiát használ (RF áram), és kiképzése, a szívüregen belüli manőverezhetősége is különbözik a CB katétertől, tartósan képes izolálni azokat a PV szájadékokat, amelyeknél ezt CB katéterrel nem sikerült elérni. A CB abláció során tapasztalt nehézségek, az akut izoláció eléréséhez szükséges nagy-számú krioapplikáció némelyik PV esetén,

nem volt prediktív hasonló probléma előfordulására a PVAC alkalmazása során, és ezekben a vénákban sem volt több RF applikációra szükség. A procedura és a hosszú távú hatékonysági eredményeink hasonlóak voltak, mint a fokális RF ablációs technikát alkalmazó munkacsoportok mutatói, és kedvezőbbek, mint az ismételt beavatkozásnál is CB ablációt alkalmazó centrumok eredményei. Az általunk választott PVAC technológia mellett szól egyszerűsége, továbbá, hogy a katéter nemcsak energiaközlésre, hanem az elektromos potenciálok regisztrálására és a vezetés visszatérést mutató területek gyors reablációjára is alkalmas, 3 D térképező rendszer nélkül is. Fontos szempont, hogy a PVAC és a CB egyaránt single-shot katéterek, amelyek számos technikai elemükben hasonlóak (vezetődrót használata, ugyanaz a hajlítható sheath, megfelelő pozicionálást követően a PV szájadékok körüli kevés energiaközléssel kialakítható körkörös léziók), ezért az operatortól is hasonló készséget, tapasztalatot igényelnek, és rövidebb idő alatt elsajátíthatók, mint a fokális technika. A valamely single shot technikában való jártasság ezért is teszi logikus és vonzó alternatívává egy másik, hasonló technika alkalmazását, amennyiben az aritmia visszatérése miatt ez szükségessé válik.

Összegzésképpen megállapíthatjuk, hogy két egyszerűsített PF ablációs módszer, a multipoláris fázisos RF és a CB ablációk hazai bevezetése kapcsán tapasztalataink mindkét technikával pozitívak. A procedura paraméterek, hatékonysági és biztonságossági mutatók már a tanulási fázisban is megfelelőek, hasonlóak más centrumok eredményeihez. A fázisos RF ablációk során, bár némelyik beavatkozási parameter javulása tanulási effektust jelzett, a 6-hónapos sikerarány és a szövődmény gyakoriság a kezdeti fázisban sem volt rosszabb, mint a későbbi beavatkozásoknál. A két módszer összehasonlítása során néhány mutató alapján a fázisos RF ablációk tűnnek kedvezőbbnek. Összességében ésszerűnek tűnik e két, koncepciójában és technikájában is hasonló, több szempontból “csere szabatos” módszernek a “PF ablációs repertóáron” tartása” egy közepes volumenű ablációs centrumban első beavatkozásként a beteg-specifikus és beteg preferált választási opció, rekuráló eseteknél pedig az egymást követő és kiegészítő alkalmazás lehetősége érdekében.

V.2. A cerebrális mikroembolizáció vizsgálata PF ablációk alatt

A szubklinikus agyi iszkémia jelenségének felismerését a cerebrális MR vizsgálat tette lehetővé, amit azóta arany standardnak tekintenek a katéterabláció tünetmentes agyi következményeinek vizsgálatára. Az embólusok keletkezésének real-time vizsgálata ugyanakkor több fontos előnnyel jár. A SCI-val leggyakrabban és legkritikábban társuló PF ablációs módszerek, a CB és a fázisos RF ablációk alatt általunk regisztrált MES-ok összehasonlítása az MR eredmények

alapján várt különbséget igazolta: már korlátozott esetszám mellett is szignifikánsan több MES képződött fázisos RF ablációk során a CB-hoz képest, amit az erőteljesebb intraoperatív heparinizálás sem tudott számottevően befolyásolni. Elsőként mutattuk ki, hogy az ablációs módszertől és az intraoperatív antikoagulációs protokolltól függetlenül a MES-ok többségükben gáz eredetűek, szolid partikulumok kevesebb, mint 20%-ban alkotják. További fontos felismerésnek tartjuk, hogy a mikroembolizáció intenzitása és eloszlása a beavatkozások különböző szakaszaiban fontos eltérést mutatott a CB illetve a PVAC ablációk mellett. A fagyasztásos eljárásnál egyenletes eloszlást találtunk, ami arra utal, hogy maga a katéter manipuláció, a ballon felfújása és leengedése, a kontrasztanyag befecskendezések egyaránt fontosak lehetnek a MES képződés szempontjából. Ezzel szemben PVAC ablációk esetén a mikroembolizáció egyértelműen az energia leadáshoz kötődött. Az E1-E10 PVAC elektródák szimultán bekapcsolása szignifikánsan több mikroembólust eredményezett. Hasonlóan a korábbi, fokális RF abláció kapcsán tett megfigyeléshez a mikroembolizáció mértéke vizsgálatunkban is összefüggött az ICE-val detektált buborék képződés intenzitásával, amit számos centrumban rutinszerűen az energia titrálására, a még biztonságosnak tartott maximális teljesítmény meghatározására használnak. A mikroembolizáció és buborék képződés kapcsolatát nem csak a PVAC ablációk, de a CB technika esetén is sikerült kimutatnunk.

A fázisos RF ablációk kapcsán mért magas SCI előfordulás okának tisztázását célzó préklinikai vizsgálatok a mikroembolizáció legfontosabb mechanizmusának a PVAC 1. és 10. elektródjai közötti interakciót találták, ami a kívánatosnál jóval magasabb áramsűrűséget eredményez a myocardiumban, így a vér és a szövetek túlmelegedéséhez és fokozott, elsősorban gázbuborék képződéshez vezet. Ennek figyelembe vétele, a szigorúbb periprocedurális trombózis profilaxis alkalmazása és a Genius ablator szoftveres módosításai együttesen a mikroembolizáció markáns csökkenését eredményezték. A PVAC ablációk a CB-nal végzett beavatkozásokhoz hasonló mértékű mikroembolizációval jártak, míg az új, szintén cirkuláris de irrigált RF ablációs eszköz, az nMARQ alkalmazása olyan magas MES-számokkal járt, mint amit a kezdetben, a módosítások előtt végzett fázisos RF ablációk alatt mértünk. Az nMARQ ablációk során regisztrált fokozott mikroembolizáció képződéssel kapcsolatban említést érdemel, hogy egy közelmúltban közzétett DW MRI vizsgálat szintén a korábbi fázisos RF ablációkhoz hasonló, 33 % postablációs SCI arányt talált, ami megerősíti saját megfigyelésünket de ellentétes azzal a korábbi elképzeléssel, hogy az irrigáció önmagában képes alacsony szinten tartani a mikroembolus képződést. Korábbi tapasztalatunkkal összhangban, a MES-ok döntő többségükben gáz halmazállapotúnak bizonyultak ablációs technikától függetlenül.

A fázisos RF ablációk alatti mikroembolus képződés biofizikai hátterének tisztázását célzó vizsgálataink során kitüntetett figyelmet szenteltünk az elektróda-szövet kontaktus minőségét jelző

paramétereknek. A kontaktus erősségének fontosságát fokális ablációknál az utóbbi években ismertük fel és napjainkra ennek folyamatos mérését is sikerült megoldani. Multipoláris abláció esetén azonban a kontaktus monitorozását biztosító technológia nem áll rendelkezésre, holott egyszerre több elektródával jó szöveti kontaktust elérni sokkal inkább kihívást jelentő feladat. Vizsgálatainkkal első ízben bizonyítottuk, amit korábban csak valószínűsítettek, hogy a katéter nem megfelelő vagy nem folyamatos érintkezése szignifikánsan fokozza a mikroembólusok képződését is. Nem irrigált végű ablációs katéterek használata során az alacsony hőmérséklet rossz kontaktust jelez, amit a generátor magasabb energia leadással igyekszik kompenzálni. Instabil katéter pozíció, intermittáló kontaktus esetén annak javulásakor ez a magasabb energia szint hirtelen hőmérséklet emelkedést eredményez akár az optimálisnál magasabb tartományban, ami szöveti túlmelegedést okoz. Ezt a jelenséget vizsgáltuk az átlagos energia és hőmérsékleti értékek mellett a 62 °C feletti hőmérsékleti integrál elemzésével. A szöveti kontaktus további jellemzésére megalkottuk a templát deviációs és a respiráció okozta kontaktus hiba score-t. Előbbi az RF leadás alatti tényleges és optimális hőmérsékleti görbék eltérését, utóbbi a hőmérsékleti görbe légzési frekvenciának megfelelő ingadozásait számszerűsíti. Statisztikai vizsgálataink alapján a fenti mérőszámok mindegyike a MES-ok számának független prediktorának bizonyult. Mindez aláhúzza a szöveti kontaktus mérésének fontosságát multipoláris ablációs katéterek esetében is, még az energiaközlések előtt, bár az ipar számára ez várhatóan nem könnyen megvalósítható feladatot jelent. A kontaktus paraméterek mellett az abláció alatt aktív elektródák száma és az összteljesítmény is összefüggött a mikroembólusok képződésével. Ez elkerülhetetlen velejárója a multipoláris koncepciónak, cserébe a teljes PV izoláció eléréséhez szükséges ablációk száma a hosszab lézióknak köszönhetően kevesebb, mint a pontról pontra történő fokális ablációk esetén. Az irodalmi adatok és saját korábbi eredményeink alapján a biofizikai paraméterek és a MES-szám kapcsolatának vizsgálatkor tudatosan törekedtünk az E1-10 interakció elkerülésére minden olyan esetben, amikor szimultán RF áram leadást végeztünk az első és utolsó elektródákon. Ezt az E1 és E10 helyzetének, egymástól való távolságának átvilágítással történő ellenőrzésével igyekeztünk megítélni az energiaközlés előtt és időről időre az alatt is. Ennek ellenére szignifikánsan magasabb MES-számot regisztráltunk ezekben az esetekben összehasonlítva azokkal az ablációkkal, amelyekben az E1-E10 pólus nem volt egyszerre aktiválva. Ennek egyik általunk lehetségesnek tartott magyarázata, hogy a katéter pozíció abláció alatti változása miatt ezek az elektródák átmenetileg a biztonságosnak tartott távolságnál mégis közelebb kerülhettek egymáshoz. A másik lehetőség, hogy az E1-E10 pólusokon szimultán végzett ablációk során többségében a többi elektróda is aktív volt, emiatt az együttes energia leadás ezeknél magas volt, ami a MES képződés független prediktorának bizonyult. Ez utóbbit valószínűsíti, hogy 110 Ohm alatti

impedanciát, ami a tényleges E1-E10 interakcióra utalna, az esetek csupán elenyésző részében regisztráltunk. Ezzel együtt megnyugtatónak tűnik, hogy a GENius generátor legújabb software változata már nem engedi a szimultán energia leadást az E1-E10 pólusokon, sőt a következő katéter generáció (PVAC Gold) már csak 9 elektródát tartalmaz. Ezek a módosítások sem zárják ki teljesen azt a katéter körkörös jellegéből adódó lehetőséget, hogy akár más elektródák nem kívánt mértékben közel kerüljenek egymáshoz, tehát a pozíció röntgen ellenőrzését továbbra is fontosnak tartjuk.

A fázisos RF ablációk már említett paramétereinek vizsgálata mellett felmerült, hogy az abláció helye (jobb vagy bal oldali PV) és az aktuális ritmus is befolyásolhatja a cerebrális mikroembolizációt. Megállapítottuk, hogy a bal oldali PV-kban történt energiaközlések szignifikánsan több MES-t eredményeznek a jobb oldaliakhoz viszonyítva. Továbbá, az aktuális szívritmus is a mikroembolizáció fontos prediktorának bizonyult. 56 °C-os hőmérséklet feletti ablációk esetén szignifikánsan kevesebb MES képződött, ha a beteg SR-ban volt, szemben azzal, ha PF zajlott.

Az elektrofiziológusok számára a bal oldali PV-k komplex anatómiájának ismerete a PF transzkatéteres ablációja során kulcskérdés, ugyanis a bal pitvari fülcsé és a bal oldali PV-k által közrefogott szövet (ridge) a korai és késői elektromos rekonnekció gyakori helye akár fokális, akár ballon katéterrel végzett ablációk után. Ez a taréjszerűen kiemelkedő szövet vastagabb, így a katéter stabil pozicionálása és a megfelelő szöveti kontaktus elérése nagyobb nehézséget jelent, amely magyarázhatja a bal oldali vénák ablációjakor megfigyelhető, fokozott MES képződést a szuboptimális szöveti kontaktus következményeként. Ennek hatását felerősítheti a fülcsé környékén mérhető gyorsult áramlás. PVAC-rel végzett in vitro kísérletek igazolták a nagy mennyiségű buborék képződést amikor abláció alatt valamelyik, ridge-n elhelyezkedő elektródával nem sikerült megfelelő szöveti kontaktust elérni miközben a felmelegedett elektródákat a bal pitvari fülcséből kiáramló vér hatékonyan hűtötte, ezáltal biztosítva a folyamatos energia leadást. Más részről ennek a problémának az ellenkezője is elképzelhető: miközben néhány elektródán nincs megfelelő kontaktus, addig mások túl nagy erővel nyomódnak a szövethez. Az optimálisnál erősebb kontaktus ugyancsak szöveti túlmelegedést okozhat. A megoldást ismételten a szöveti kontaktus mérésének lehetősége jelenthetné a multipoláris ablációs katétereknél is.

Az aktuális ritmus hatását illetően ésszerű feltételezésnek tűnt, hogy a PF okozta pitvari kontrakció kiesés miatt jobb lesz a szöveti kontaktus, stabilabban tudjuk a katétert pozicionálni. Erre utalt a PF alatti ablációk esetén megfigyelt szignifikánsan magasabb hőmérséklet és alacsonyabb teljesítmény, ami alapján azt vártuk, hogy a MES-szám is kevesebb lesz. Az eredmények azonban azt

igazolták, hogy 56 °C hőmérséklet alatt a szívritmus a keletkező mikroembólusok számát nem befolyásolja. Ezzel ellentétben, 56 °C feletti hőmérsékletek esetén SR-ban szignifikánsan kevesebb volt a MES-szám. Ezt a jelenséget azzal magyarázzuk, hogy a PF alatt mért hőmérsékletek nem jelzik megbízhatóan a szöveti kontaktus mértékét, a magasabb értékek inkább annak tudhatók be, hogy a hiányzó pitvari kontrakciók miatt csökkent véráramlás kevésbé képes a katétert lehűteni. A SR-ban elért magasabb hőfokok valóban a megfelelő szöveti kontaktust jelzik, amit az alacsonyabb MES-szám is igazol. Bár ezek az adatok a PVAC-rel végzett fázisos RF ablációkból származnak, a levont következtetések valószínűleg más technikákra - multipoláris vagy hagyományos, irrigált vagy nem irrigált katéterekre – is vonatkoztathatók.

Összegzésképpen megállapíthatjuk, hogy különböző PF ablációs módszerek mellett szisztematikusan végzett TCD vizsgálatainkkal számos alapvető megfigyelést tettünk a bal pitvari ablációk cerebrális hatásaira vonatkozóan. Ezeken a konkrét észleléseinken túl fontosnak tartjuk azt a párhuzamosságot, ami az agyi mikroembolus detekcióval elért eredményeink és a DW MR vizsgálattal kimutatható néma agyi iszkémiára vonatkozóan megjelentetett adatok között figyelhető meg. Leginkább ez a kapcsolat teszi eredményeinket klinikailag relevánssá és megalapozza azt a várakozást, hogy az intraoperatív TCD detekciónak fontos szerepe lehet az új technológiák esetleges cerebrális hatásainak mérésében, a várható problémák előrejelzésében. Mivel manifeszt, klinikai cerebrovasculáris esemény PF ablációk során ma már ritkán fordul elő, a MES-szám ezt helyettesítő, „surrogate” paraméterként, végpontként szolgálhat.

V.3. Az aritmia profil és az ICD terápia hatékonyságának vizsgálata monomorf kamrai tachycardiát követően

Bár jól ismert, hogy a monomorf KT miatt ICD implantációban részesülő betegek esetében az utánkövetés során lényegesen gyakrabban jelentkeznek kamrai ritmuszavarok, ez a betegpopuláció meglepően alulreprezentált a szakmai irányelveket megalapozó prospektív randomizált vizsgálatokban. Az ICD terápia széleskörű elterjedésének kezdetén végeztek olyan tanulmányokat, amelyek a készülék implantációjakor indukált kamrai tahikardia és az utánkövetés során jelentkező spontán (és/vagy indukált) epizódok ciklushosszát hasonlította össze. Gillis és mtsai a kamrai aritmia epizódok indukálhatóságának reprodukálhatóságát vizsgálták és a betegek 62%-ánál jelentős változékonyságot találtak a ritmuszavarok programozott stimulációval történő indukálhatóságában az utánkövetés során. Egy másik, multicentrikus, prospektív, randomizált vizsgálatban (n=374) az újonnan jelentkező lassú kamrai tachycardiák incidenciáját vizsgálták olyan kétüregű ICD implantált

betegek körében, akiknek kórelőzményében lassú KT korábban nem fordult elő. A 11 hónapos utánkövetés során a betegek 30%-ánál jelentkezett lassú KT. Glikson és mtsai korábban hemodinamikailag stabil KT-n átesett betegek közel két éves utánkövetés során 12%-ban regisztráltak hemodinamikai instabilitással járó KT-t. Vizsgálatunkhoz hasonlóan Monahan és mtsai az ICD memóriából nyert KT morfológiáját hasonlította össze, és azt találták, hogy az implantációt követően a készüléken keresztül elvégzett programozott stimuláció során indukált és az utánkövetés során elsőként jelentkező spontán KT morfológia a betegek 68%-ában eltér egymástól.

Jelen vizsgálatunkban a monomorf KT miatt ICD implantált betegek hosszútávú aritmia profilját igyekeztünk felmérni, különös tekintettel arra, hogy az index aritmia ciklushossza mennyire prediktív a későbbi aritmia eseményekre. Korábbi vizsgálatokkal megegyezően, gyakori KT előfordulást találtunk. Új eredményként igazoltuk, hogy az utánkövetés során jelentkező KT epizódok jelentős változékonyságot mutatnak mind ciklushossz, mind morfológia tekintetében. Szintén fontosnak tartjuk annak igazolását, hogy azon betegek körében, akikben eltérő morfológiák jelentkeznek az utánkövetés során az ATP hatékonysága csökken, ezzel együtt a sokkok előfordulási gyakorisága nő. Végül, a jelenleg elérhető leghatékonyabb antiaritmiás gyógyszer az amiodarone mellett is gyakoriak a KT-k, hasonló morfológiai változékonysággal. Eredményeink összhangban vannak azoknak a korai vizsgálatoknak az eredményeivel, amelyek a kamrai tachycardiák gyógyszeres elnyomhatóságát vizsgálták programozott stimulációs teszt sorozatokkal: ezek kapcsán ugyanazon betegeknél többféle morfológiájú KT volt indukálható. Más, hasonlóan az ICD kezelés kezdeti korszakában végzett tanulmányok azt is megmutatták, hogy egy spontán KT hasonló eséllyel fordul elő az utánkövetés során, mint bármelyik más, programozott stimuláció során indukált morfológia.

Eredményeinknek több olyan gyakorlati vonatkozása van, amit a monomorf KT miatt szekunder prevenció ICD implantált betegek körében érdemesnek tartunk figyelembe venni:

1. Az ICD-k programozása során megfontolandó széles detekciós zóna beállítása.
2. A jobb diagnosztika és az indokolatlan sokkok elkerülése céljából előnyösebb lehet a kétüregű ICD-k választása azoknál a betegeknél, akik index aritmiája mKT.
3. Figyelembe véve, hogy az utánkövetés során számos mKT epizód jelentkezik, többféle ATP szekvencia programozásával várhatóan csökkenthető a sokk terápia előfordulása.

4. A mKT mint első ritmuszavar után várható gyakoribb kamrai aritmia epizódok miatt szorosabb ellenőrzés lehet indokolt ebben a „problémás” beteg populációban.

V.4. Az SHFM prediktív értékének vizsgálata CRT után

A SHFM 2006-os publikálása óta számos szívelégtelen populáción validálták a modellt és igazolták, egy vizsgálat kivételével, a megfelelő mortalitás előrejelzést: Kalogeropoulos és mtsai eredményei alapján az SHFM előrehaladott szívelégtelen populációban megfelelő diszkrimináció ellenére alulbecsli a várható halálozást. A modell validitását ICD-vel rendelkező betegek körében is vizsgálták, azonban, korábban nem állt rendelkezésünkre validációs vizsgálat arról, hogy az SHFM mennyire pontosan becsli a halálozást CRT implantáció után. Jelen vizsgálatunkban azt igazoltuk, hogy az SHFM kellő pontossággal jelzi előre a mortalitást CRT-vel rendelkező betegek körében is, a korábbi vizsgálatokban leírtakhoz hasonló diszkriminációs potenciállal (ROC AUC >0,7). A biventrikuláris pacemakerrel és biventrikuláris ICD-vel rendelkező betegek esetében a diszkrimináció hasonlóan bizonyult, azonban szignifikánsan pontosabb volt a halálozás előrejelzése nem-klasszikus CRT indikáció esetén, mint a klasszikus indikáció miatt implantált betegeken. A nem klasszikus CRT indikációjú betegek vagy jobb funkcionális kapacitással rendelkeztek (NYHA I-II), vagy a bal kamrai ejekciós frakció volt 35% fölött, tehát esetükben a szívelégtelenség kevésbé volt előrehaladott stádiumban. Bár megfigyelésünk pontos okára, mechanizmusára vonatkozóan ez csak feltételezés, hasonló adatot az SHFM elsődleges validálása kapcsán is leírtak: 6 vizsgált betegpopuláció közül az Olasz Szívelégtelenség Regiszter betegeinek volt a legalacsonyabb az átlagos NYHA stádiuma (2.2), a legmagasabb átlagos bal kamrai ejekciós frakciója (35%) és esetükben a becsült diszkriminációs potenciál (ROC AUC 0,749) az átlagot meghaladó pontossággal jelezte a mortalitást. Ennek az észrevételnek külön aktualitást ad az a már újabb ajánlásokban is megfigyelhető irány, miszerint a CRT kezelés indikációjának egyre kevésbé feltétele az előrehaladott szívelégtelenség.

A modell diszkriminációjának javítása céljából számos olyan paramétert (vesefunkció, diabetes mellitus, bal kamrai átmérők és a bal kamrai elektróda pozíciója) teszteltünk, melyek ismerten befolyásolják a mortalitást, de az SHFM nem tartalmazza. A fenti vizsgált paraméterek közül önmagában egy sem volt képes javítani a modellt. A SHFM kiegészítése vesefunkciós paraméterekkel nem újkeletű: Giamouzis és mtsai általános szívelégtelen populációt vizsgáltak, ahol bár a beszűkült vesefunkció a mortalitás önálló rizikófaktora volt a modell diszkriminációját nem javította szignifikánsan. Hasonlóképpen, sem a vesefunkció, sem a diabetes mellitus ismerete nem javította az SHFM diszkriminációját egy szívelégtelen beteg regiszterben. Vizsgálatunkban a bal

kamrai végdiasztolés átmérő és a bal kamrai elektróda pozíciójának ismerete valamelyest (2 évnél szignifikánsan) javította a modell diszkriminációját, azonban tekintve az elvégzett összehasonlítások nagy számát nem zárható ki, hogy egy I-es típusú statisztikai hibáról van szó.

VI. Következtetések (új megállapítások)

- 1) Magyarországon elsőként értékeltük a CB-nal végzett tüdővéna izolálás technikai és rövid távú eredményeit, amelyek reprodukálták az irodalomban közölt eredményeket. A beavatkozás elfogadható PV izolációs arányt biztosít egyetlen ballon méret használatával is, a beavatkozási és átvilágítási idők hasonlóak, mint ami a hagyományos fokális ablációkkal általában elérhető. A fél éves utánkövetésnél a sikerarány mérsékelt, a betegek mintegy fele aritmiamentes.
- 2) Hazánkban ugyancsak elsőként számoltunk be a multipoláris fázisos RF energiával végzett tüdővéna izolálási technikáról, annak procedurális és rövid távú eredményeiről, amelyek az irodalomban közöltekhez hasonlóan bizonyultak. Az akut sikerarány magas, a PV-k közel 100%-ban izolálhatóak, a beavatkozás biztonságos, súlyos szövődmény nem fordult elő, a beavatkozási idő csak PVAC használata esetén átlagosan 2 óra, az átvilágítási idő 30 perc körüli. A betegek 75%-ban aritmia mentesek 6 hónap elteltével.
- 3) Megállapítottuk, hogy multipoláris fázisos RF ablációk során már a kezdeti eredmények is kedvezőek, mind a beavatkozási paraméterekre és az akut sikerre mind a szövődmény előfordulásra és a 12-hónapos utánkövetésnél elért aritmiamentességre vonatkozóan. A tanulási effektus az átvilágítási időre és az energiaközlések számára korlátozódik, a beavatkozási időkben nem szignifikáns (trend-szintű) csökkenés mutatkozik.
- 4) Megállapítottuk, hogy a PVI szignifikánsan rövidebb beavatkozási és átvilágítási időkkel végezhető el a fázisos RF módszerrel, mint a CB katéterrel. A 12-hónapos aritmiamentes túlélésben AAD használata nélkül nem volt különbség a két féle ablációs technika között, az AAD mellett vagy anélkül elért eredmények ugyanakkor jobbak fázisos RF ablációk után.
- 5) Igazoltuk, hogy CB abláció után aritmia rekurrencia miatt végzett fázisos RF (redo)beavatkozás magas, 79%-os aritmiamentességet biztosít átlagosan 21 hónappal a megismételt műtét után.
- 6) Kimutattuk, hogy a kezdetben alkalmazott fázisos RF alációs technika és a korábbi Genius RF generátor használata szignifikánsan több mikroembólus képződéssel jár, mint a CB abláció. Ezen számottevően az sem változtat, ha az ACT célértéket 320 sec fölé emeljük a PVAC beavatkozások során. A mikroembolusok CB abláció alatt egyenletesen képződnek, ezzel szemben fázisos RF

ablációk során képződésük az energia leadás tartamára koncentrálódik. Bármely technika használatakor a keletkező mikroembolusok túlnyomóan gáz természetűek. Igazoltuk, hogy a TCD alkalmas a MES-ok regisztrálására, a mikroembolizáció intenzitása azorosan összefügg az ICE-val detektált buborék képződés mértékével.

- 7) Bizonyítottuk, hogy a fázisos RF ablációkkal kapcsolatban az elmúlt években bevezetett változások, elsősorban a PVAC elektróda interakciók kiküszöbölésére valamint a Genius generátorban végrehajtott software módosítások hatására a TCD vizsgálattal detektált MES-számok szignifikánsan csökkentek a CB ablációk során mért értékekhez hasonló szintre. Az új, multipoláris, körkörös, irrigált ablációs katéter, az nMARQ alkalmazása ugyanakkor magas, a régi fázisos RF ablációs technikával regisztráltakhoz hasonló MES képződéssel jár.
- 8) Megállapítottuk, hogy fázisos RF ablációk alatt a mikroembolizációt fokozza a minél több aktív elektróda, a magasabb leadott összteljesítmény, továbbá mind az alacsonyabb (45-55 °C közötti tartományba eső) átlaghőmérséklet, mind pedig a 62°C feletti hőmérsékleti túllövés előfordulása. Ugyancsak magasabb MES-számot regisztráltunk a PVAC E1-10 elektródáinak szimultán aktivációja esetén annak ellenére, hogy azok helyzetét és egymástól való távolságát átvilágítással ellenőriztük az energiaközlés előtt és időről időre az alatt is. A szöveti kontaktus jellemzésére megalkotott templát deviációs és respiráció okozta kontaktus hiba score vizsgálatával bizonyítottuk, hogy multipoláris ablációk esetén a nem optimális elektróda-szövet kapcsolat a mikroembolusok képződés fontos forrása.
- 9) Kimutattuk, hogy fázisos RF ablációk alatt a bal oldali PV-ák kezelése során több mikroembolus képződik. Az energia közlések alatti szívritmus szintén befolyásolja a mikroembolusok képződését: sinus ritmusban, 56 °C felett kevesebb mikroembolizációval kell számolni. Ezzel szemben, 56 °C hőmérséklet alatt a szívritmus a keletkező mikroembolusok számát nem befolyásolja.
- 10) Vizsgálataink megerősítették azt a korábbi megfigyelést miszerint a KT előfordulás gyakori azon ICD implantált betegekben, akiknél az eszközös terápia indikációja tartós, monomorf kamrai tahikardia volt. Igazoltuk, hogy a KT-k ciklushossza és morfológiája változékonny és a klinikai „index” aritmia sem morfológiáját sem ciklushosszát tekintve nem prediktív a későbbi aritmiákra.
- 11) Igazoltuk, hogy a fenti beteg kohorszban többféle KT morfológia előfordulása esetén az ATP-k hatékonysága alacsonyabb, gyakoribb a sok terápiát igénylő ritmuszavar.
- 12) Megállapítottuk, hogy a SHFM kellő pontossággal jelzi előre a mortalitást reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek körében. A modell diszkriminációja hasonló biventrikuláris

pacemaker és biventrikuláris ICD implantáció után, azonban az előrejelzés pontosabb kevésbé előrehaladott szívelégtelenség esetén.

- 13) Az SHFM diszkriminációját addicionális paraméterek (vesefunkció, diabetes mellitus, bal kamrai átmérők és a bal kamrai elektróda pozíciója) hozzáadása nem javította lényegesen.

VII. A doktori dolgozat témakörében megjelent „in extenso” saját közlemények

Angol nyelven

1. Martirosyan M, Kiss A, Nagy-Baló M, Sándorfi G, Hajas O, Tint D, Édes I, Csanádi Z: Learning curve in circular multipolar radiofrequency ablation of atrial fibrillation. CARDIOLOGY JOURNAL 2014; közlés alatt; **IF: 1,215 (2013)**
2. Sándorfi G, Tint D, Nagy-Baló E, Kiss A, Martirosian M, Clemens M, Édes I, Csanádi Z: Comparison of cryoballoon versus multipolar phased radiofrequency ablation for pulmonary vein isolation: acute and long-term results. EXPERIMENTAL AND CLINICAL CARDIOLOGY 2014; közlés alatt **IF: 0,758 (2013)**
3. Kiss A, Nagy-Baló E, Hajas O, Édes I, Csanádi Z: Phased radiofrequency ablation for atrial fibrillation recurrence after cryoballoon ablation. EXPERIMENTAL AND CLINICAL CARDIOLOGY 2014; 20:2438-2443. **IF: 0,758 (2013)**
4. Nagy-Balo E, Kiss A, Condie C, Stewart M, Edes I, Csanadi Z: Predictors of cerebral microembolization during phased radiofrequency ablation of atrial fibrillation: analysis of biophysical parameters from the ablation generator. HEART RHYTHM 2014; 11:977-983. **IF: 4,918**
5. Kiss A, Nagy-Baló E, Sandorfi G, Edes I, Csanadi Z: Cerebral microembolization during atrial fibrillation ablation: Comparison of different single-shot ablation techniques. INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY 2014; 174:276-281. **IF: 6,175 (2013)**
6. Nagy-Balo E, Kiss A, Condie C, Stewart S, Edes I, Csanadi Z: Predictors of Cerebral Microembolization during Phased Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation: Role of the Ongoing Rhythm and the Site of Energy Delivery. PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY - PACE 2014; 11:977-983. **IF: 1,25**
7. Csanadi Z, Nagy-Baló E, Danik S, Barrett C, Burkhardt DJ, Sanchez J, Santangeli P, Santoro F, Di Biase L, Natale A: Cerebrovascular Complications Related to Atrial Fibrillation Ablation and Strategies for Periprocedural Stroke Prevention. CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY CLINICS 2014; 6:111-123.
8. Nagy-Baló E, Tint D, Clemens M, Beke I, Kovács KR, Csiba L, Édes I, Csanadi Z. Transcranial Measurement Of Cerebral Microembolic Signals During Pulmonary Vein Isolation: A Comparison Of Two Ablation Techniques. CIRCULATION ARRHYTHMIA AND ELECTROPHYSIOLOGY 2013; 6:473-480. **IF: 5,414**
9. Clemens M, Szegedi Z, Kardos L, Nagy-Balo E, Sandorfi G, Edes I, Csanadi Z: The Seattle Heart Failure Model Predicts Survival in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy: A Validation Study. JOURNAL OF CARDIAC FAILURE 2012; 18:682-687. **IF: 3,32**
10. Clemens M, Nagy-Balo E, Herczku C, Kun C, Edes I, Csanadi Z: Long-term Arrhythmia Variability after Monomorphic Ventricular Tachycardia in Patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator. PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY -PACE 2011; 34:1185-1191. **IF: 1,351**

11. Herczku C, Clemens M, Edes I, Csanadi Z: Pacemaker-mediated tachycardia over the upper rate limit in a biventricular pacemaker system: what is the mechanism?
PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY -PACE 2010; 33:1421-1424. **IF: 1,352.**
12. Clemens M, Herczku C, Kun C, Edes I, Csanadi Z: Reduction in ventricular pacing after AV node modification in a patient with dual-chamber pacemaker: what is the mechanism?
JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY 2008; 19:1116-1117. **IF: 3,798**
13. Herczku C, Kun C, Edes I, Csanadi Z: Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes improved left ventricular function in a non-responder to cardiac resynchronization therapy.
EUROPACE 2007; 9:285-288. **IF: 1,376**

Magyar nyelven

14. Csanádi Z: Új kezelési irányvonal az orális antikoagulációban pitvarfibrilláló betegeknél: Az Európai Kardiológus Társaság 2012-es pitvarfibrillációs (update) ajánlásai
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2013; 43:77-79.
15. Clemens M, Csanádi Z: Az ICD-terápia indikációjának kérdései.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2012; 42:1-3.
16. Clemens M, Gellér L, Csanádi Z, Zima E: Pacemaker-implantációk számának alakulása hazánkban 2009-2010.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2011; 41:156-159.
17. Clemens M, Gellér L, Csanádi Z, Zima E: A szív-elektrofiziológiai vizsgálatok és katéterablációk számának alakulása Magyarországon.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2011; 41:315-318.
18. Nagy-Baló E, Tint D, Beke I, Dévényi K, Veisz R, Clemens M, Édes I, Csanádi Z: A pitvarfibrilláció rádiófrekvenciás ablációs kezelése anatómiai tervezésű katéterekkel: rövid távú eredmények az első 48 beteg alapján.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2011; 41:2-7.
19. Csanádi Z: A pitvarfibrilláció transzkatéteres ablációs kezelése. In: Fazekas T, Bogáts G, Csanádi Z, Jost N, Lőrincz I (szerk.) Pitvarfibrilláció: A szívizomsejttől a betegágyig. 556 p.
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 474-513.
20. Tóth Z, Nagy-Baló E, Kertész A, Clemens M, Herczku C, Tint D, Kun C, Édes I, Csanádi Z: Pitvarfibrilláció kezelése a pulmonalis vénák krioballon-izolációjával: Középtávú eredmények az első 55 beteg alapján
ORVOSI HETILAP 2010; 151:163-171.
21. Csanádi Z, Merkely B: Pacemaker és implantálható cardioverter defibrillátor kezelés. In: Kardiológiai Szakmai Kollégium (szerk.) Kardiológiai útmutató 2006: Klinikai Irányelvek Kézikönyve. 272 p.
Budapest: Medition Kiadó, 2006. pp. 85-106. 2. kötet.
22. Csanádi Z, Fazekas T, Varró A: A pitvarfibrilláció kezelésének nem farmakológiai lehetőségei: Non-pharmacologic treatment of atrial fibrillation.
ORVOSI HETILAP 2003; 144:1279-1289.

VIII. További, a dolgozat témájához nem kapcsolódó, teljes terjedelmű saját közlemények

1. Uri K, Fagyas M, Manyine Siket I, Kertesz A, Csanadi Z, Sandorfi G, Clemens M, Fedor R, Papp Z, Edes I, Toth A, Lizanecz E: New Perspectives in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) IV: Circulating ACE2 as a Biomarker of Systolic Dysfunction in Human Hypertension and Heart Failure. PLOS ONE 2014; 9:p. e87845.
2. Czuriga D, Barta J, Rác I, Édes I, Györy F, Czuriga I, Csanádi Z: ST-segment elevation followed by progressive widening of the QRS complex. JAMA INTERNAL MEDICINE 2013; 173:490.
3. Sandorfi G, Clemens B, Csanadi Z: Electrical Storm in the Brain and in the Heart: Epilepsy and Brugada Syndrome. MAYO CLINIC PROCEEDINGS 2013; 88:1167-1173.
4. Csanádi Z, Fazekas T, Földesi Cs, Gellér L, Rostás L, Sággy L, Szili-Török T, Tomcsányi J: Supraventricularis tachycardiák.
In: Magyar Kardiológusok Társasága Szakmai Kollégiuma által kijelölt szerzőcsoport (szerk.)
Klinikai irányelvek kézikönyve: Kardiológiai Útmutató (évenként megújított és CD-melléklettel minden évben kiadott szívgyógyászati irányelvgyűjtemény).
Budakeszi: Medition Kiadó, 2012. pp. 89-116.
5. Tint D, Kun Cs, Beke I, Csanadi Z: Adenosine-Dependent Concealed Accessory Pathway PACE-PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY 2012; 35:e81-e83.
6. Csanádi Z: Supraventricularis tachycardiák mechanizmusai és ablatiós kezelése ORVOSKÉPZÉS 2011; 86:209-211.
7. Csanádi Z: A tromboembólia-profilaxis új alternatívája pitvarfibrillációban: Dabigatran etexilate. CARDIOLOGIA HUNGARICA 2011; 41:241-246.
8. Borbola J, Csanádi Z, Pump Á, Székely Á: A szív-elektrofiziológiai vizsgálat indikációi és a katéteres ablatio. In: Kardiológiai Szakmai Kollégium (szerk.)
Útmutató: Klinikai Irányelvek Kézikönyve.
Budapest: Medition Kiadó, 2010. p. 8.
9. Clemens M, Nagy-Baló E, Herczku Cs, Karányi Zs, Édes I, Csanádi Z: Correlation of body mass index and responder status in heart failure patients after cardiac resynchronization therapy : does the obesity paradox exist? INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 2010; 2:17-21.
10. Clemens M, Csanádi Z : Atrial fibrillation following slow pathway modification? INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 2010; 2:184-185.
11. Csanádi Z, Fazekas T, Földesi Cs, Gellér L, Rostás L, Sággy L, Somló M, Szili-Török T, Tomcsányi J: Supraventricularis tachycardiák általános jellemzése.
In: Kardiológiai Szakmai Kollégium (szerk.)

Kardiológiai Útmutató: Klinikai Irányelvek Kézikönyve. I.
Budapest: Medition Kiadó, 2010. p. -.

12. Csanádi Z, Szili-Török T: Ritmuszavarok transzkatóéteres ablációs kezelése
In: Préda I, Czuriga I, Édes I, Merkely B (szerk.) Kardiológia: Alapok és irányelvek. 802 p.
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 477-491.
13. Csanádi Z: A szív elektrofiziológiai vizsgálata. In: Préda I, Czuriga I, Édes I, Merkely B (szerk.) Kardiológia: Alapok és irányelvek. 802 p.
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 75-84.
14. Csanádi Z: Aritmogén jobb kamrai kardiomiopátia (diszplázia). In: Préda I, Czuriga I, Édes I, Merkely B (szerk.) Kardiológia: Alapok és irányelvek. 802 p.
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 370-378.
15. Csanády M, Hőgye M, Édes I, Czuriga I, Csanádi Z: Kardiomiopátiák
In: Préda I, Czuriga I, Édes I, Merkely B (szerk.) Kardiológia: Alapok és irányelvek. 802 p.
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 359-378.
16. Tóth Zs, Clemens M, Nagy-Baló E, Édes I, Csanádi Z: Biventricularis ICD-implantáció perzisztáló bal oldali vena cava superior mellett.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2009; 39:46-47.
17. Csanádi Z: Az intracardialis mapping jelentősége az aritmológiai diagnosztikában és terápiában.
ORVOSKÉPZÉS 2009; 84:93-96.
18. Csanádi Z: Az intracardialis klinikai szív-elektrofiziológiai vizsgálat módszerei.
In: Fazekas T, Merkely B, Papp JGy, Tenczer J (szerk.). Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia. 1120 p.
Budapest: Akadémiai Kiadó, 2009. pp. 211-226.
19. Csanádi Z: Supraventricularis tachycardiák mechanizmusai és ablatiós kezelése: Mechanisms and catheter ablation of supraventricular tachycardias
ORVOSKÉPZÉS 2008; 83:189-191.
20. Lemke B, Lawo T, Zarse M, Lubinski A, Kreutzer U, Mueller J, Schuchert A, Mitzenheim S, Danilovic D, Deneke T, Csanadi Z, The TULIP Study Group: Patient-tailored implantable cardioverter defibrillator testing using the upper limit of vulnerability: the TULIP protocol
EUROPACE 2008; 10:907-913.
21. Csanádi Z: Supraventricularis tachycardiák: mechanizmus, diagnózis, terápia.
In: Temesvári A, Keltai M, Szili-Török T (szerk.) Kardiológia. 477 p.
Budapest: Melania Kiadó, 2007. pp. 331-347.
22. Csanádi Z: Kamrai ritmuszavarok diagnosztikája és terápiája: implantálható cardioverter defibrillátor kezelés. In: Temesvári A, Keltai M, Szili-Török T (szerk.) Kardiológia. 477 p.
Budapest: Melania Kiadó, 2007. pp. 349-365.
23. Makai A, Csillik A, Csanadi Z, Saghy L, Forster T, Rudas L: Orthostaticus tachycardia szokatlan esete: Unusual case of orthostatic tachycardia.
ORVOSI HETILAP 2007; 148:77-80.

24. Csanadi Z, Hegedus Z, Csanady M: Images in cardiology: Twiddler's syndrome in a patient with an implantable-cardioverter defibrillator.
HEART 2006; 92:826.
25. Dobran IJ, Csanadi Z: Unexpected consequences of right atrium isthmus ablation in a patient after surgical closure of an atrial septal defect.
JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY 2006; 17:216-218.
26. Sepp R, Csanády M, Napolitano C, Pálincás A, Anastasakis A, Csanádi Z, Priori SG, Schwartz PJ, Forster T: Az első KCNQ1-génmutáció azonosítása hosszú QT-szindrómás magyar betegben.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2006; 36:11-16.
27. Starek Z, Zaoral L, Leinveber P, Haman L, Csanadi Z, Herman D: Can we cure atrial flutter with radiofrequency ablation in an hour?
VNITRNÍ LÉKARSTVÍ 2006; 52:132-136.
28. Csanadi Z, Foldesi C: Multiple reentrant tachycardias in a patient with WPW syndrome.
PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY -PACE 2005; 28:429-431.
29. Makai A, Tahin T, Simor T, Csanadi Z, Rudas L: Posturalis tachycardia szindróma.
ORVOSI HETILAP 2005; 146:515-520.
30. Bódi N, Csanádi Z, Csanády M, Hegedűs Z, Rudas L, Zöllei É: „Twiddler's-szindróma” implantábilis cardioverter defibrillátor-beültetés után.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2004; 34:201-204.
31. Borbola J, Csanádi Z, Pump Á, Székely Á: A szív elektrofiziológiai vizsgálat indikációi és a katétertes ablatio. In: Kardiológiai Szakmai Kollégium (szerk.)
Útmutató. Klinikai Irányelvek Kézikönyve.
Budapest: Medition Kiadó, 2004. pp. 61-68.
1., Kardiológia
32. Fazekas T, Csanádi Z: Pitvarlebegés (pitvarlibegés flutter)
In: Fazekas Tamás, Csanádi Zoltán: A szívritmuszavarok kezelése: klinikai bizonyítékok. 358 p.
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2004. pp. 44-59.
33. Fazekas T, Csanádi Z: A pitvarlebegés kórtana és klinikuma
ORVOSI HETILAP 2004; 145:155-165.
34. Fazekas T, Csanádi Z: A szívritmuszavarok kezelése: klinikai bizonyítékok
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2004. 358 p.
35. Sepp R, Csanády M, Napolitano C, Ságghy L, Pap R, Csanádi Z, Priori S G, Schwartz P J, Forster T: Az első hosszú QT-szindrómát okozó génmutáció azonosítása magyar betegben
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2004; 34:184-188.
36. Fazekas T, Csanádi Z, Varró A: A pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelése: Drug therapy of atrial fibrillation.
ORVOSI HETILAP 2003; 144:1199-1206.
37. Fazekas T, Csanádi Z, Varró A: A pitvarfibrilláció patogenezise és klinikai jelentősége: Pathogenesis and clinical significance of atrial fibrillation
ORVOSI HETILAP 2003; 144:155-163.

38. Török Zs, Csanádi Z, Ságghy L, Csanády M: Idiopathiás bal kamrai tachycardia kezelése rádiófrekvenciás ablációval.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2002; 32:233-237.
39. Csanádi Z, Makai A, Rudas L, Csanády M: Intravénás esmolol és adenosine hatékonysága paroxysmalis supraventricularis tachycardiák acut ellátásában.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 2000; 29:(Suppl. 3.):12.
40. Csanádi Z, Török T, Földesi Cs, Csanády M: Differential diagnosis of paroxysmal supraventricular tachycardias by administration of adenosine during sinus rhythm.
PROGRESS IN BIOMEDICAL RESEARCH 1999; 3:353-355.
41. Csanádi Z: A klinikai tachyarrhythmiák rádiófrekvenciás ablációs kezelése
In: Fazekas T, Papp JGy, Tenczer J (szerk.)
Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia. 674 p.
Budapest: Akadémiai Kiadó, 1999. pp. 546-583.
42. Csanádi Z: Járolékos kötegek rádiófrekvenciális ablációs kezelése.
In: Polgár P, Tenczer J, Merkely B (szerk.) Ritmuszavarok. 390 p.
Ritmosos Szívért Alapítvány, 1998. pp. 209-219.
43. Csanádi Z: A pitvarfibrilláció antiaritmias kezelésének hazai gyakorlata belgyógyászok és kardiológusok körében végzett felmérés alapján.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 1998; 27:106-112.
44. Csanadi Z, Jones DL, Wood GK, Klein GJ: Comparison of single-biphasic versus sequential-biphasic shocks on defibrillation threshold in pigs.
PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY –PACE 1997; 20:1606-1612.
45. Csanádi Z: Pitvar-kamrai csomó reentry tachycardiák kezelése a „lassú pálya” rádiófrekvenciás ablációjával.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 1997; 5:23-32.
46. Csanadi Z: Complex arrhythmia substrate in supraventricular tachycardia: Implications for radiofrequency ablation
PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY –PACE 1996; 19:496-497.
47. Csanádi Z: Pitvar-kamrai járulékos kötegek kezelése radiofrekvenciás ablációval
ORVOSI HETILAP 1996; 137:2621-2628.
48. Csanadi Z, Yee R, Thakur RK, Klein GJ: Significance of cycle length alternation during orthodromic atrioventricular reentrant tachycardia.
AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY 1995; 75:626-627.
49. Csanadi Z, Klein GJ, Yee R, Thakur RK, Li H: Effect of dual atrioventricular node pathways on atrioventricular reentrant tachycardia.
CIRCULATION 1995; 91:2614-2618.
50. Szász K, Horváth L, Csanádi Z: Jobb kamrai infarctusos betegek haemodynamikai paramétereinek elemzése a rehabilitáció időszakában
ORVOSI HETILAP 1993; 134:569-572.

51. Csanádi Z, Szász K, Somfay A, Horváth L: Angina pectoris, provokable by exercise, and silent myocardial ischemia in the light of results of coronary angiography: Terheléssel provokálható angina pectoris és „néma” myocardium ischaemia a coronarographia eredményének tükrében
ORVOSI HETILAP 1991; 132:1239-1243.
52. Csanádi Z, Szász K, Somfay A, Horváth L: Septal Q wave responses to exertion in the diagnosis of proximal stenosis of the anterior descending coronary artery: A terhelésre kialakuló septalis Q hullám változások jelentősége a ramus descendens anterior proximalis stenosisának felismerésében.
ORVOSI HETILAP 1990; 131:1357-1361.
53. Szász K, Csanádi Z, Somfay A, Horváth L, Eller J: The normal right-side electrocardiogram: A normális jobb mellkasi elektrokardiogram.
ORVOSI HETILAP 1990; 131:291-294.
54. Mester J, Kósa I, Csanádi Z, Szász K, Csernay L: Kardiális paraméterek változása az infarktus lezajlása után 5 évvel
CARDIOLOGIA HUNGARICA 1989; 18:155-162.

IX. Scientometria

Összes in extenso folyóiratcikk száma	57 (28 angol, 29 magyar)
Elsőszerzős közlemények száma	17
Utolsószerzős közlemények száma	24
Könyv	1
Könyvfejezet	23
In extenso közlemények összesített impakt faktora	75,6
Első- és utolsószerzős közlemények impakt faktora	72,0
Impakt faktor a PhD megszerzése előtt	12,8
Impakt faktor a PhD megszerzése után	62,8
Impakt faktor az utolsó 10 évben	62,8
Idézettség (összes/független)	220/151
Hirsch Index	9
Az értekezéshez felhasznált közlemények száma	22 (13 angol, 9 magyar)
Az értekezéshez felhasznált közlemények együttes impakt faktora	31,685

X. Köszönetnyilvánítás

A klinikai szívelektrofiziológia alapjait a Nyugat-Ontarioi Egyetem Kardiológiai Intézetében (London, Ontario, Kanada), az Aritmia Osztály akkori vezetőjének George Klein professzornak az irányításával sajátítottam el, Őt tekintem “atyamesteremnek” a klinikai szívelektrofiziológiában, ami az elmúlt több mint 20 évben orvosi tevékenységem meghatározó része volt, és a jelen dolgozatnak is témája.

Kanadai tanulmányaim befejeztével a Szegedi Egyetem II. sz. Belklinika és Kardiológiai Központban hozhattam létre a klinikai szívelektrofiziológiát a klinika akkori Igazgatójának, Csanády Miklós professzor úrnak a hatékony támogatásával és önzetlen segítségével.

Munkámat 2004 ősztől a Debreceni Egyetem Kardiológiai Intézetében folytattam, ahol a teljes körű aritmológia és szívelektrofiziológia megteremtésében Édes István professzor úr, az Intézet igazgatója nyújtott folyamatos támogatást és hathatós segítséget. A jelen munka alapját képező valamennyi klinikai vizsgálatot a debreceni klinikán végeztük.

A mindennapi munkában és a jelen dolgozatot megalapozó klinikai kutatásban egyaránt nélkülözhetetlen segítséget kaptam Debrecenben dolgozó tanítványaimtól, korábbi és jelenlegi PhD hallgatóimtól, munkatársaimtól. Közülük külön szeretném kiemelni Dr. Nagy-Baló Edina PhD, kardiológus rezidens munkáját, aki a dolgozat alapját képező valamennyi kutatásban részt vett. Ugyancsak jelentős segítséget kaptam Dr. Kiss Alexandra PhD, kardiológus rezidenstől, Dr. Clemens Marcell PhD, kardiológus szakorvostól, Dr. Kun Csaba, Dr. Herczku Csaba, Dr. Sándorfi Gábor, Dr. Tóth Zsuzsa, Dr. Andrei Leny, Dr. Nagy László és Dr. Bene Orsolya kardiológus szakorvosoktól, valamint Dr. Diana Tint és Dr. Mihran Martirosyan klinikai szívelektrofiziológus fellow-tól.

A pitvarfibrilláció és a bal pitvari ablációk cerebrális következményeivel kapcsolatos vizsgálatainkhoz fontos indítást jelentettek a Csiba László professzor úrral, a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikájának Igazgatójával folytatott beszélgetések, aki tanácsaival segítette az agyi mikroembolizációval kapcsolatos kutatásainkat. Dr. Kovács Réka PhD, a Neurológiai Klinika munkatársa nélkülözhetetlen segítséget nyújtott a transcranialis Doppler használatának elsajátításához, az első vizsgálatok elvégzéséhez.

Végül köszönöm családomnak a szeretetet és a folyamatos támogatást, amelyre mindig számíthattam munkám során és az élet minden területén.